

**РАЗРАБОТКА МЕТОДИК КОЛИЧЕСТВЕННОГО АНАЛИЗА ЭФИРОВ
4-ГИДРОКСИБЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ (ПАРАБЕНОВ) В ПРОДУКТАХ ПИТАНИЯ, КОСМЕТИКЕ,
ЖИДКИХ И ТАБЛЕТИРОВАННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТАХ
МЕТОДОМ ОФ-ВЭЖХ СО СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИМ ДЕТЕКТИРОВАНИЕМ**

А.С. Лебедев, В.Ю. Орлов, А.С. Петров

Антон Сергеевич Лебедев*, Владимир Юрьевич Орлов

Кафедра органической и биологической химии, Ярославский государственный университет им. П.Г. Демидова, пр-д Матросова, 9, Ярославль, Российская Федерация, 150057

E-mail: logos2012@yandex.ru*, orl@uniyar.ac.ru

Антон Сергеевич Петров

Ярославский государственный институт качества сырья и пищевых продуктов, Московский просп., 76а, Ярославль, Российская Федерация 150030

E-mail: anton_osv@mail.ru

Предложены четыре методические процедуры для определения метилового, этилового и пропилового эфиров 4-гидроксibenзойной кислоты (парабенов) в образцах пищевой продукции, косметических изделий и фармацевтических препаратов методом обращённо-фазовой высокоэффективной жидкостной хроматографии. Определены характеристики электронных спектров парабенов, установлено, что в условиях нейтрального pH растворителя обнаружено два максимума поглощения: 195 и 254 нм для всех анализов. Рассчитаны величины сигнальных отношений (S_{254}/S_{195}), что также служило дополнительным критерием для идентификации. Подобраны процедуры пробоподготовки и хроматографического определения. Условия хроматографического анализа выступали общими для всех типов образцов. Для разделения использовались предколонка и колонка Acclaim (Thermo) с C-18 сорбентом без дополнительных модификаций (как структурных, так и динамических), градиентный режим элюирования водно-ацетонитрильными смесями и спектрофотометрический способ детектирования на двух длинах волн одновременно. Общее время хроматографического анализа составило 45 мин с учетом стадии промывки системы стартовым элюентом (15 мин). Времена удерживания парабенов в обращенно-фазовом варианте разделения возрастали с ростом алкильного хвоста в структуре молекул. Показана эффективность удаления ПАВ из косметических изделий методом колоночной хроматографии с силикагелем в качестве полярного сорбента и применением этилацетата (этилацетатного экстракта образца) в качестве элюента. Установлена необходимость применения градиентного режима элюирования для сокращения времени анализа и увеличения амплитуды сигналов анализов. Полученные значения валидационных характеристик (предела обнаружения, предела количественного определения, предела повторяемости, степени извлечения аналита) позволяют судить о соответствии методик ныне действующим нормативным документам: СанПиН 2.3.2.1293-03, СанПиН 2.3.2.2364-08.

Ключевые слова: парабены, эфиры 4-гидроксibenзойной кислоты, методика, высокоэффективная жидкостная хроматография, ВЭЖХ

**DEVELOPMENT OF HPLC–UV TECHNIQUES FOR QUANTITATIVE ANALYSIS
OF 4-HYDROXYBENZOIC ACID ESTERS (PARABENS) IN FOODSTUFFS, COSMETICS
AND PHARMACEUTICAL PRODUCTS**

A.S. Lebedev, V.Yu. Orlov, A.S. Petrov

Anton S. Lebedev*, Vladimir Yu. Orlov

Department of Organic and Biological Chemistry, Yaroslavl Demidov State University, proezd Matrosova, 9, Yaroslavl, 150057, Russia

E-mail: logos2012@yandex.ru*, orl@uniyar.ac.ru

Anton S. Petrov

SBI YR Yaroslavl State Institute of Raw Materials and Food Quality, Moskovsky ave., 76a, Yaroslavl, 150030, Russia

E-mail: anton_osv@mail.ru

Four methods have been proposed for the determination of methyl-, ethyl- and propyl- esters of 4-hydroxybenzoic acid (parabens) in foodstuff, cosmetic products and pharmaceutical formulations by RF-HPLC. Electronic spectra parameters of parabens have been determined. It was found that in neutral solutions the absorption maximums were 195 and 254 nm for all analytes. Signal ratios have been calculated (S_{254}/S_{195}). Signal ratios were used as an additional criterion for identification. The conditions of chromatographic separation were common for all types of samples. A precolumn and an Acclaim (Thermo) column with a C-18 sorbent without any additional modifications (both structural and dynamic), a gradient elution mode with water-acetonitrile mixtures and a spectrophotometric method of detection at two wavelengths were used. The total time of chromatographic analysis was 45 min, including the stage of conditioning the system with a starting eluent (15 min). The retention times of parabens in the reversed-phase variant of separation increased with the increase in alkyl groups in the structure of molecules. The effectiveness of the removal of surfactants from cosmetics by the column chromatography method with silica gel as a polar sorbent and using ethylacetate (an ethylacetate extract of the sample) as an eluent has been shown. The necessity of applying gradient elution mode for reducing analysis time and increasing the amplitude of analytes signals was established. The calculated validation parameters (detection limit, limit of quantitation, limit of repeatability, recovery) show the compliance of the methods with the current regulatory documents (SanPiN 2.3.2.1293-03, SanPiN 2.3.2.2364-08).

Key words: parabens, 4-hydroxybenzoic acid esters, technique, high performance liquid chromatography, HPLC

Для цитирования:

Лебедев А.С., Орлов В.Ю., Петров А.С. Разработка методик количественного анализа эфиров 4-гидроксibenзойной кислоты (парабенов) в продуктах питания, косметике, жидких и таблетированных фармацевтических препаратах методом ОФ-ВЭЖХ со спектрофотометрическим детектированием. *Изв. вузов. Химия и хим. технология.* 2020. Т. 63. Вып. 1. С. 11–17

For citation:

Lebedev A.S., Orlov V.Yu., Petrov A.S. Development of HPLC–UV techniques for quantitative analysis of 4-hydroxybenzoic acid esters (parabens) in foodstuffs, cosmetics and pharmaceutical products. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* [Russ. J. Chem. & Chem. Tech.]. 2020. V. 63. N 1. P. 11–17

ВВЕДЕНИЕ

Эфиры 4-гидроксibenзойной кислоты (парабены) выступают одними из наиболее распространенных консервирующих агентов для пищевой, косметической и фармацевтической продукции. Основное преимущество парабенов в сравнении с иными консервирующими агентами – независимость степени консервирующего действия от величины рН продукта, в котором они применяются [1-2]. Характерной особенностью пищевых продуктов, фармацевтических препаратов, косметики является их тесный контакт с различными тканями и органами человеческого организма, который облегчает проникновение нежелательных химических соединений, таких как парабены. Согласно СанПиН 2.3.2.1293-03 использование парабенов (метил- и этилпарабена) допускается для следующих пищевых продуктов: сахаристые кондитерские изделия (до 300 мг/кг), конфеты (до

300 мг/кг), шоколад (до 300 мг/кг), вяленые мясные продукты (согласно технической инструкции), паштеты (до 1000 мг/кг), сухие завтраки (до 300 мг/кг) [3]. При этом в соответствии с СанПиНом 2.3.2.2364-08 пропиловый эфир 4-гидроксibenзойной кислоты исключен из перечня пищевых добавок, разрешенных к использованию в пищевых продуктах на территории Российской Федерации [4]. Данные исследований показывают, что парабены могут оказывать цитотоксический и канцерогенный эффект на ткани организма человека [5-9]. Также следует отметить, что в настоящее время в Российской Федерации не существует официально утвержденных нормативных документов на методы контроля содержания парабенов в пищевых продуктах, фармацевтических препаратах и косметике. Все это делает актуальной разработку чувствительных, селективных, точных, надежных методик количественного анализа парабенов, что и явилось целью данной работы.

Существует ряд аналитических подходов, позволяющих проводить анализ парабенов [10-19], но при этом условия определения конкретных методик специализированы под узкие группы исследуемых образцов. Преимущественно это методы высокоэффективного капиллярного электрофореза (ВЭКЭ) [2, 10-13], газовой хроматографии с пламенно-ионизационным (ГХ-ПИД) или масс-селективным детектированием (ГХ-МС) [14-16], высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС) [17-19]. Все вышеперечисленные методы имеют свои недостатки: в случае ВЭКЭ – относительная нестабильность времен миграции и картины разделения и, как следствие, – трудности с идентификацией аналитов, требование постоянного контроля за исполнением процедуры анализа, для методов ГХ-ПИД и ГХ-МС – необходимость получения летучих силильных производных и покупки дорогостоящего масс-селективного детектора. Техника ВЭЖХ-МС также требует применения масс-селективного детектора, который существенно дороже своего аналога для газовой хроматографии.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Оборудование. Хроматографическое определение проводили на хроматографической системе UltiMate-3000 («Dionex», Германия), снабженной программой Chromeleon 6.80. Особо чистую воду (HPLC-grade) получали на установке Simplicity UV («Merck Millipore», Германия). УФ-спектры парабенов снимали на спектрофотометре UNICO 2802PC («Юнико-СИС», Россия). Взвешивание осуществляли на весах 1-го класса точности AND GR-300 («AND», Япония).

Подготовка образцов. Перед проведением хроматографического разделения проводили подготовку образцов согласно нижеприведенным процедурам.

Процедура 1. Для пищевых продуктов применялась указанная последовательность операций: взвешивание 2 г образца с точностью до третьего знака, экстракция 50 мл водно-ацетонитрильной смеси (50:50 по объему), количественный перенос навески в мерную колбу вместимостью 100 мл, осаждение мешающих соединений растворами Карреза I (калия железистосинеродистого 3-водного, $C = 150$ г/л) и Карреза II (уксуснокислого цинка 2-водного, $C = 300$ г/л), доведение объема водой до метки, фильтрация через складчатый фильтр (красная лента), десятикратное разбавление полученного фильтрата.

Процедура 2. Для образцов косметических изделий и фармацевтических препаратов на жировой основе: взвешивание 2 г продукта с точностью до третьего знака, трехкратная экстракция 25 мл этилацетата, очистка объединенного экстракта на стеклянной колонке ($D = 10$ мм), заполненной 10 г силикагеля (предварительно смоченного 10 мл этилацетата), упаривание очищенного экстракта в роторном испарителе досуха при температуре водяной бани (50 ± 2) °С, растворение сухого остатка в 2 мл водно-ацетонитрильной смеси (25:75 по объему) при нагревании не выше (45 ± 2) °С, дополнительная очистка двойной экстракцией гексаном по 1 мл, разбавление подвижной фазой до предполагаемой концентрации, входящей в диапазон градуировки.

Процедура 3. Для твердых фармацевтических препаратов, субстанций: размельчение образца в ступке, взвешивание 2 г продукта с точностью до третьего знака, экстракция 15 мл этилацетата трижды, фильтрование экстракта через бумажный фильтр, содержащий 5 г безводного сульфата натрия, упаривание очищенного экстракта в роторном испарителе досуха при температуре водяной бани (50 ± 2) °С, растворение сухого остатка в 4 мл водно-ацетонитрильной смеси (25:75 по объему), разбавление подвижной фазой до предполагаемой концентрации, входящей в градуировочный диапазон.

Процедура 4. Для жидких и суспензионных фармацевтических препаратов: разведение 1-5 г образца (точная навеска) до предполагаемой концентрации, попадающей в градуировочный диапазон.

Перед каждым хроматографическим анализом аликвоту образца пропускали через мембранный фильтр из ацетата целлюлозы с диаметром пор 0,45 мкм, фильтрат переносили во флаконы объемом 1,8 мл.

Условия проведения хроматографического анализа. Для всех групп образцов условия хроматографического разделения были общими: предколонка: Acclaim 120 (C18-фаза, 5 мкм, 120 Å, 2,1×10 мм); колонка: Acclaim 120 (C18-фаза, 3 мкм, 120 Å, 2,1×150 мм); подвижная фаза: ацетонитрил – HPLC-grade вода, режим элюирования градиентный: 0-16 мин – 25:75 (по объему), 16-30 мин – 40:60 (по объему), 30-45 мин – 25:75 (по объему; промывка стартовым элюентом); скорость подачи элюента: 0,2 мл/мин; температура термостата колонки: 30,0 °С; вводимый объем: 10 мкл – косметика, фармацевтические препараты (процедуры 2-4), 50 мкл – пищевые продукты (процедура 1); детектирование: абсорбция при $\lambda = 254$ нм, контроль при 230 нм. Времена удерживания ($n = 12$): метилпарабен –

(10,01±0,04) мин, этилпарабен – (20,01±0,08) мин, пропилпарабен – (27,73±0,10) мин. Градуировку проводили по шести уровням: 1,0; 2,0; 6,0; 10,0; 14,0; 20,0 мг/л.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Постановка методик количественного определения парабенов требовала решения трех принципиальных задач. Во-первых, обеспечение требуемого уровня чувствительности, что было актуально, прежде всего, при анализе продуктов питания и косметических изделий. Для пищевых продуктов увеличение чувствительности достигалось благодаря введению больших объемов образца (50 мкл), в случае косметической продукции – упариванием этилацетатного экстракта, с последующим растворением сухого остатка в 2 мл водно-ацетонитрильной смеси. Для более чувствительного определения получение аналитических сигналов проводилось на максимуме поглощения, типичном для парабенов. Согласно данным анализа электронных спектров для каждого из анализируемых соединений было показано два максимума поглощения: 195 и 254 нм (рис. 1). В качестве измерительной длины волны был выбран канал 254 нм, так как большая часть мешающих компонентов при данной длине волны имела меньшую величину отклика. Также при измерении на $\lambda = 195$ нм наблюдался на порядок больший уровень шума (~ 0,15 mAU), чем при $\lambda = 254$ нм (~ 0,01 mAU).

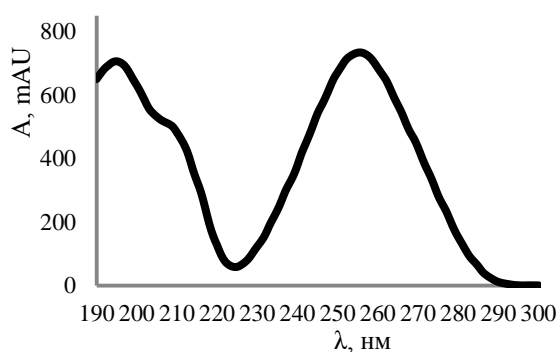


Рис. 1. Типичный УФ-спектр парабенов (метилпарабен)
Fig. 1. Typical UV-spectrum of parabens (methylparaben)

Вторая задача – поиск оптимальных условий подготовки, позволяющих очистить пробу от мешающих примесей. Как правило, концентрация парабенов в исследуемых образцах находится на уровне 100-2000 мг/л, что является довольно высоким содержанием, следовательно, процесс подготовки образцов допускал применение процедуры разбавления для снижения матричных влияний.

Основными мешающими компонентами при анализе пищевых продуктов выступали белки и липиды. Удаление белковых компонентов достигалось благодаря денатурирующему влиянию солевых растворов Карреза, а липофильные компоненты задерживались при дальнейшем фильтровании через складчатый фильтр. При анализе косметической продукции основной мешающий компонент – ПАВы, которые существенно затрудняли жидкостную экстракцию, образуя стойкие эмульсии. Удаление ПАВ из образцов косметических изделий проводилось как на этапе колоночной хроматографии с силикагелем в результате сорбции, так и на этапе заключительной экстракции гексаном. Фармацевтические препараты – относительно простые по составу образцы, основными мешающими компонентами которых выступают различные наполнители, которые удаляли либо в ходе фильтрования и экстракции, либо их сигналы разделяли в ходе непосредственного хроматографического анализа.

Третий аспект работы заключался в подборе оптимальных условий разделения парабенов и интерферирующих компонентов. Была показана хорошая сорбционная способность парабенов на неполярных носителях (ODS), увеличивающаяся с ростом алкильного хвоста, следовательно, для анализа было целесообразно применение обращенно-фазового наполнителя колонок. В то же время характер сорбции на полярном сорбенте (силикагеле) показывал прямо противоположную картину; данный факт учитывался при использовании в схеме пробоподготовки колоночной хроматографии для очистки и концентрирования образцов. Выбор градиентного варианта разделения обусловлен существенным различием в сорбционной способности метилпарабена и пропилпарабена. При использовании изократического режима в обращенно-фазовом исполнении (ацетонитрил – вода соотношении 25:75 по объему) сигнала пропилпарабена не удавалось получить даже по истечении 50 мин элюирования. Стоит отметить, что даже при вероятности более позднего элюирования пропилпарабена предел его обнаружения был бы заметно повышен из-за эффекта колоночного размывания. Таким образом, применение изократического подхода в регулировании состава элюента было нецелесообразным.

Поскольку парабены обладали высокими значениями pK_a (более 8,2) [9], то в регулировании pH элюента не было необходимости. Образующиеся в образцах продукты микробной трансформации парабенов, такие как 4-гидроксibenзойная и

3,4-дигидроксибензойная кислоты [20, 21], обладали заметно меньшими сорбционными характеристиками в сравнении с интересующими аналитами, поэтому они не мешали хроматографическому разделению. В качестве дополнительного критерия для идентификации анализируемых соединений, помимо времен удерживания, использовались отношения величин площадей пиков, измеренных на двух длинах волн одновременно (254 и 230 нм; $n = 12$), которые для 4-гидроксибензойной кислоты составили $2,88 \pm 0,37$, для метилпарабена – $4,60 \pm 0,69$, этилпарабена – $4,45 \pm 0,67$, пропилпарабена – $5,06 \pm 0,74$.

Разработанные методические комплексы были подвергнуты процедуре валидации, данные которой приведены в табл. 1, где ПОМ – предел обнаружения методики ($n = 8$, величина, соответствующая троекратному стандартному отклонению по концентрации аналита); ПКО – предел количественного определения ($n = 8$, величина десятикратного стандартного отклонения по концентрации аналита); r – предел повторяемости ($n = 6$); R – степень извлечения аналита из матрицы образца (метод стандартной добавки; $n = 6$).

Таблица

Данные валидации
Table. Validation data

Процедура подготовки	ПОМ, мг/кг			ПКО, мг/кг		
	МП*	ЭП**	ПП***	МП	ЭП	ПП
1	0,298	0,554	0,777	1,014	1,856	2,320
2	0,009	0,017	0,030	0,027	0,051	0,075
3	0,007	0,013	0,027	0,023	0,043	0,070
4	0,007	0,014	0,025	0,021	0,042	0,061
	r, %			R, %		
1	4,52	4,67	5,13	98	97	97
2	6,55	5,94	6,63	79	83	86
3	7,44	7,59	6,84	95	95	93
4	5,28	6,17	6,14	99	98	98

Примечания: * – метилпарабен, ** – этилпарабен, *** – пропилпарабен

Notes: * - methylparaben, ** - ethylparaben, *** - propylparaben

Примеры хроматограмм рабочих образцов приведены на рис 2.

ЛИТЕРАТУРА

- Семенова А.А., Насонова В.В., Веретов Л.А., Милеенкова Е.В. Способы увеличения сроков годности мясной продукции. *Всё о мясе*. 2016. № 5. С. 32-38
- Uysal U.D., Güray T. Determination of Parabens in Pharmaceutical and Cosmetic Products by Capillary Electrophoresis. *J. Anal. Chem.* 2008. V. 63. N 10. P. 982–986. DOI: 10.1134/S1061934808100109.

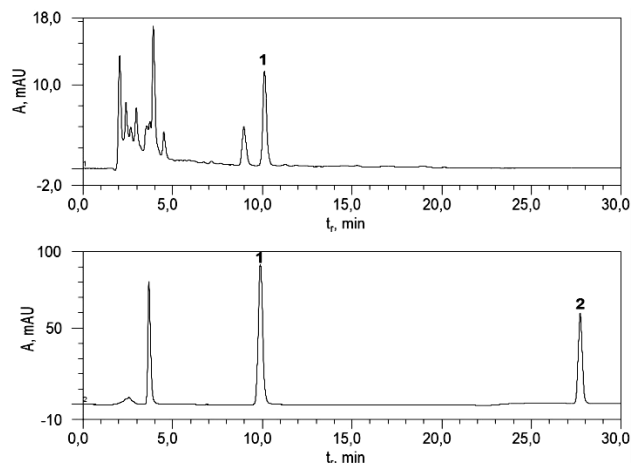


Рис. 2. Хроматограммы: косметического крема «Proteskin» (верхняя), фармпрепарата «Маалокс» (нижняя); 1 – метилпарабен, 2 – пропилпарабен

Fig 2. Chromatograms: cosmetic cream «Proteskin» (top), pharmaceutical product (lower) «Maalox»; 1 – methylparaben, 2 – propylparaben

Величины относительного стандартного отклонения (для всех парабенов) времен удерживания ($n = 8$) не превышали 0,1%, площадей пиков ($n = 8$) не превышали 1,1%.

ВЫВОДЫ

Разработаны четыре методических схемы, позволяющие определять одновременно три интересующих соединения за один анализ: метилпарабен, этилпарабен и пропилпарабен. Данные методические комплексы отличаются рядом следующих моментов: методики отвечают критериям чувствительности, селективности, точности и надежности; не требуют дорогостоящего оборудования и реактивов для своей реализации, что снижает себестоимость анализов; наличие идентичных условий хроматографического анализа для всех типов исследуемой продукции снижает время на кондиционирование системы, тем самым существенно уменьшает временные затраты. Основываясь на данных валидации, можно утверждать о соответствии методов предъявляемым требованиям со стороны нормативных документов [3, 4].

Результаты работы защищены патентами РФ № 2532237, №2564860.

Работа выполнена в рамках исполнения НИР ЯргУ № ОП-2Г-04-2019

REFERENCES

- Semenova A.A., Nasonova V.V., Veretov L.A., Mileenkova E.V. Ways to increase the shelf life of meat products. *Vsyo o Myase*. 2016. N 5. P. 32-38 (in Russian).
- Uysal U.D., Güray T. Determination of Parabens in Pharmaceutical and Cosmetic Products by Capillary Electrophoresis. *J. Anal. Chem.* 2008. V. 63. N 10. P. 982–986. DOI: 10.1134/S1061934808100109.

3. СанПиН 2.3.2.1293-03. Продовольственное сырье и пищевые продукты. Гигиенические требования по применению пищевых добавок. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России. 2003. 416 с.
4. СанПиН 2.3.2.2364-08. Гигиенические требования по применению пищевых добавок. Дополнения и изменения N 1 к СанПиН 2.3.2.1293-03. Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2008. 18 с.
5. **Karpuzoglu E., Holladay S.D., Gogal R.M.** Parabens: Potential impact of Low-Affinity Estrogen receptor Binding chemicals on Human health. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2013. V. 16. N 5. P. 321–335. DOI: 10.1080/10937404.2013.809252.
6. **Kamaraju K., Sukharev S.** The Membrane Lateral Pressure-Perturbing Capacity of Parabens and Their Effects on the Mechanosensitive Channel Directly Correlate with Hydrophobicity. *Biochem.* 2008. V. 47. N 40. P. 10540-10550. DOI: 10.1021/bi801092g.
7. **Pan S., Yuan Ch., Tagmount A., Rudel R.A., Ackerman J.M., Yaswen P., Vulpe Ch.D., Leitman D.C.** Parabens and Human Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Cross-Talk in Breast Cancer Cells. *Environ. Health Perspect.* 2016. V. 124. N 5. P. 563-569. DOI: 10.1289/ehp.1409200.
8. **Liao Ch., Chen L., Kannan K.** Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environ. Int.* 2013. V. 57-58. P. 68-74. DOI: 10.1016/j.envint.2013.04.001.
9. **Darbre P.D., Harvey P.W.** Paraben Esters: Review of Recent Studies of Endocrinotoxicity, Absorption, Esterase and Human Exposure, and Discussion of Potential Human Health Risks. *J. Appl. Toxicol.* 2008. V. 28. N 5. P. 561-578. DOI: 10.1002/jat.1358.
10. **Blanco E., Casais M.C., Mejuto M.C., Cela R.** Combination of off-line solid-phase extraction and on-column sample stacking for sensitive determination of parabens and p-hydroxybenzoic acid in waters by non-aqueous capillary electrophoresis. *Anal. Chim. Acta.* 2009. V. 647. P. 104-111. DOI: 10.1016/j.aca.2009.05.024.
11. **Alshana U., Ertas N., Göger N.G.** Determination of parabens in human milk and other food samples by capillary electrophoresis after dispersive liquid-liquid microextraction with back-extraction. *Food Chem.* 2015. V. 181. P. 1-8. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.02.074.
12. **Malik A.K., Aulakh J.S., Kaur V.** Capillary Electrophoretic Analysis of Classical Organic Pollutants. *Methods Mol. Biol.* 2016. V. 1483. P. 407–435. DOI: 10.1007/978-1-4939-6403-1_20.
13. **Franco M., Jasionowska R.** Quick Single Run Capillary Zone Electrophoresis Determination of Active Ingredients and Preservatives in Pharmaceutical Products. *Am. J. Anal. Chem.* 2013. V. 4. P. 117-124. DOI: 10.4236/ajac.2013.43016.
14. **Lopez-Darias J., Pino V., Meng Y., Anderson J.L., Afonso A.M.** Utilization of a benzyl functionalized polymeric ionic liquid for the sensitive determination of polycyclic aromatic hydrocarbons; parabens and alkylphenols in waters using solid-phase microextraction coupled to gas chromatography-flame ionization detection. *J. Chromatogr. A.* 2010. V. 1217. P. 7189-7197. DOI: 10.1016/j.chroma.2010.09.016.
15. **Gonzalez-Marino I., Quintana J.B., Rodriguez I., Schrader S., Moeder M.** Fully automated determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in wastewater by microextraction by packed sorbents and gas chromatography-mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta.* 2011. V. 684. P. 50-66. DOI: 10.1016/j.aca.2010.10.049.
3. SanPiN 2.3.2.1293-03. Hygienic requirements for the use of food additives. Sanitary and epidemiological rules and regulations. M.: Federal center of Gossanepidnadzor of the Ministry of health of Russia. 2003. 416 p. (in Russian).
4. SanPiN 2.3.2.2364-08. Hygienic requirements for the use of food additives. Additions and changes N 1 to SanPiN 2.3.2.1293-03. Sanitary-epidemiological rules and regulations. M.: Federal Center for Hygiene and Epidemiology of Rospotrebnadzor. 2008. 18 p. (in Russian).
5. **Karpuzoglu E., Holladay S.D., Gogal R.M.** Parabens: Potential impact of Low-Affinity Estrogen receptor Binding chemicals on Human health. *J. Toxicol. Environ. Health.* 2013. V. 16. N 5. P. 321–335. DOI: 10.1080/10937404.2013.809252.
6. **Kamaraju K., Sukharev S.** The Membrane Lateral Pressure-Perturbing Capacity of Parabens and Their Effects on the Mechanosensitive Channel Directly Correlate with Hydrophobicity. *Biochem.* 2008. V. 47. N 40. P. 10540-10550. DOI: 10.1021/bi801092g.
7. **Pan S., Yuan Ch., Tagmount A., Rudel R.A., Ackerman J.M., Yaswen P., Vulpe Ch.D., Leitman D.C.** Parabens and Human Epidermal Growth Factor Receptor Ligand Cross-Talk in Breast Cancer Cells. *Environ. Health Perspect.* 2016. V. 124. N 5. P. 563-569. DOI: 10.1289/ehp.1409200.
8. **Liao Ch., Chen L., Kannan K.** Occurrence of parabens in foodstuffs from China and its implications for human dietary exposure. *Environ. Int.* 2013. V. 57-58. P. 68-74. DOI: 10.1016/j.envint.2013.04.001.
9. **Darbre P.D., Harvey P.W.** Paraben Esters: Review of Recent Studies of Endocrinotoxicity, Absorption, Esterase and Human Exposure, and Discussion of Potential Human Health Risks. *J. Appl. Toxicol.* 2008. V. 28. N 5. P. 561-578. DOI: 10.1002/jat.1358.
10. **Blanco E., Casais M.C., Mejuto M.C., Cela R.** Combination of off-line solid-phase extraction and on-column sample stacking for sensitive determination of parabens and p-hydroxybenzoic acid in waters by non-aqueous capillary electrophoresis. *Anal. Chim. Acta.* 2009. V. 647. P. 104-111. DOI: 10.1016/j.aca.2009.05.024.
11. **Alshana U., Ertas N., Göger N.G.** Determination of parabens in human milk and other food samples by capillary electrophoresis after dispersive liquid-liquid microextraction with back-extraction. *Food Chem.* 2015. V. 181. P. 1-8. DOI: 10.1016/j.foodchem.2015.02.074.
12. **Malik A.K., Aulakh J.S., Kaur V.** Capillary Electrophoretic Analysis of Classical Organic Pollutants. *Methods Mol. Biol.* 2016. V. 1483. P. 407–435. DOI: 10.1007/978-1-4939-6403-1_20.
13. **Franco M., Jasionowska R.** Quick Single Run Capillary Zone Electrophoresis Determination of Active Ingredients and Preservatives in Pharmaceutical Products. *Am. J. Anal. Chem.* 2013. V. 4. P. 117-124. DOI: 10.4236/ajac.2013.43016.
14. **Lopez-Darias J., Pino V., Meng Y., Anderson J.L., Afonso A.M.** Utilization of a benzyl functionalized polymeric ionic liquid for the sensitive determination of polycyclic aromatic hydrocarbons; parabens and alkylphenols in waters using solid-phase microextraction coupled to gas chromatography-flame ionization detection. *J. Chromatogr. A.* 2010. V. 1217. P. 7189-7197. DOI: 10.1016/j.chroma.2010.09.016.
15. **Gonzalez-Marino I., Quintana J.B., Rodriguez I., Schrader S., Moeder M.** Fully automated determination of parabens, triclosan and methyl triclosan in wastewater by microextraction by packed sorbents and gas chromatography-mass spectrometry. *Anal. Chim. Acta.* 2011. V. 684. P. 50-66. DOI: 10.1016/j.aca.2010.10.049.

16. **Ramirez N., Borrull F., Marce R.M.** Simultaneous determination of parabens and synthetic musks in water by stir-bar sorptive extraction and thermal desorption gas chromatography-mass spectrometry. *J. Sep. Sci.* 2012. V. 35. P. 580-588. DOI: 10.1002/jssc.201100887.
17. **Kulikov A.U., Verushkin A.G.** Simultaneous Determination of Paracetamol, Caffeine, Guaifenesin and Preservatives in Syrups by Micellar LC. *Chromatographia.* 2008. V. 67. P. 347-355. DOI: 10.1365/s10337-007-0510-5 0009-5893/08/03.
18. **Yang J., Li Y., Gong W., Wang Ch., Liu B. Sun Ch.** Simultaneous Determination of Six Parabens in Foods by Matrix Liquid-Phase Dispersion Extraction Combined with High-Performance Liquid Chromatography. *Food Anal. Methods.* 2014. V. 7. N 8. P. 1594–1599. DOI: 10.1007/s12161-014-9807-9.
19. **Lv J., Wang L., Hu X., Tai Zh., Yang Y.** Rapid Determination of 10 Parabens in Spices by High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Anal. Lett.* 2012. V. 45. N 14. P. 1675-1681. DOI: 10.1080/00032719.2012.680089.
20. **Лебедев А.С., Орлов В.Ю.** Анализ путей деградации функционализированных аренов в условиях водно-органических модельных сред. *Приклад. биохимия и микробиол.* 2014. Т. 50. № 4. С. 414-421. DOI: 10.7868/S0555109914040230.
21. **Neilson A.H., Allard. A-S.** Transformation of Organic Chemicals. Boca Raton: CRC Press. 2008. 711 p.
16. **Ramirez N., Borrull F., Marce R.M.** Simultaneous determination of parabens and synthetic musks in water by stir-bar sorptive extraction and thermal desorption gas chromatography-mass spectrometry. *J. Sep. Sci.* 2012. V. 35. P. 580-588. DOI: 10.1002/jssc.201100887.
17. **Kulikov A.U., Verushkin A.G.** Simultaneous Determination of Paracetamol, Caffeine, Guaifenesin and Preservatives in Syrups by Micellar LC. *Chromatographia.* 2008. V. 67. P. 347-355. DOI: 10.1365/s10337-007-0510-5 0009-5893/08/03.
18. **Yang J., Li Y., Gong W., Wang Ch., Liu B. Sun Ch.** Simultaneous Determination of Six Parabens in Foods by Matrix Liquid-Phase Dispersion Extraction Combined with High-Performance Liquid Chromatography. *Food Anal. Methods.* 2014. V. 7. N 8. P. 1594–1599. DOI: 10.1007/s12161-014-9807-9.
19. **Lv J., Wang L., Hu X., Tai Zh., Yang Y.** Rapid Determination of 10 Parabens in Spices by High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry. *Anal. Lett.* 2012. V. 45. N 14. P. 1675-1681. DOI: 10.1080/00032719.2012.680089.
20. **Lebedev A.S., Orlov V.Yu.** Analysis of Functionalized Arenes Degradation Pathways in Model Water-Organic Media. *Appl. Biochem. And Microbiol.* 2014. V. 50. N 4. P. 374-380. DOI: 10.1134/S0003683814040073.
21. **Neilson A.H., Allard. A-S.** Transformation of Organic Chemicals. Boca Raton: CRC Press. 2008. 711 p.

Поступила в редакцию 15.05.2019

Принята к опубликованию 02.12.2019

Received 15.05.2019

Accepted 02.12.2019