

Гигиена питания

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2019

Шур П.З.¹, Зайцева Н.В.¹, Хотимченко С.А.³, Федоренко Е.В.², Сычик С.И.², Фокин В.А.¹, Суворов Д.В.¹, Зеленкин С.Е.¹

К ВОПРОСУ УСТАНОВЛЕНИЯ ДОПУСТИМЫХ СУТОЧНЫХ ДОЗ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ В ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ ПО КРИТЕРИЯМ РИСКА ЗДОРОВЬЮ

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 614045, Пермь;

²Республиканское унитарное предприятие «Научно-практический центр гигиены», 220012, Минск, Республика Беларусь;

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи», 109240, Москва

Гигиенические нормативы содержания химических веществ в пищевых продуктах в странах-членах ЕАЭС являются составной частью технических регламентов Таможенного союза и ЕАЭС. Однако к настоящему времени не для всех нормативов такого рода разработано обоснование величины их допустимых суточных доз с точки зрения допустимого риска для здоровья потребителей. Цель настоящей статьи – обсуждение основных положений установления допустимых суточных доз (ДСД) химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровью человека. Проведенный анализ проблемных вопросов установления допустимых суточных доз химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровью человека показал, что целесообразно использовать опубликованную в релевантных источниках информацию о результатах ранее проведенных исследований. При выборе отправных точек для установления ДСД или условно переносимого поступления (УПП) при наличии данных о нескольких отправных точках предпочтение стоит отдавать показателям, которые требуют применения меньшего количества модифицирующих факторов, а именно реперным уровням (ВМД), установленным по результатам эпидемиологических исследований для наиболее чувствительных групп населения. Комплекс методов математического моделирования для установления гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевых продуктах целесообразно дополнить методом эволюционного моделирования риска здоровью, который может применяться для верификации предложенных величин. В качестве модифицирующих факторов при установлении ДСД/УПП надлежит, в первую очередь, применять факторы, учитывающие межвидовую экстраполяцию, отправные пункты для установления ДСД/УПП, экстраполяцию результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии постоянного воздействия. Предложенные рекомендации к обоснованию модифицирующих факторов позволяют в определенной мере унифицировать их применение при расчёте ДСД химических веществ. При разработке гигиенических нормативов возможно до принятия уровней допустимого риска использовать величины приемлемого риска для здоровья: для количественной оценки – величину $1 \cdot 10^{-4}$ пожизненного риска тяжёлого заболевания или смерти, для полуколичественной характеристики риска – коэффициент опасности 1; для анализа эволюции риска – приведённый индекс риска здоровью 0,05.

Ключевые слова: гигиенические нормативы; химические вещества; пищевые продукты; приемлемый риск.

Для цитирования: Шур П.З., Зайцева Н.В., Хотимченко С.А., Федоренко Е.В., Сычик С.И., Фокин В.А., Суворов Д.В., Зеленкин С.Е. К вопросу установления допустимых суточных доз химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровью. *Гигиена и санитария*. 2019; 98(2): 189-195. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-189-195>

Для корреспонденции: Шур Павел Залманович, доктор мед. наук, ученый секретарь ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, г. Пермь. E-mail: shur@fcrisk.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 03.10.2018

Принята к печати 06.02.2019

Shur P.Z.¹, Zaitseva N.V.¹, Khotimchenko S.A.³, Fedorenko E.V.², Sychik S.I.², Fokin V.A.¹, Suvorov D.V.¹, Zelenkin S.E.¹

ON THE ISSUE OF ESTABLISHING ACCEPTABLE DAILY INTAKE OF CHEMICAL SUBSTANCES IN FOOD PRODUCTS ACCORDING TO HEALTH RISK CRITERIA

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation;

²Scientific-Practical Hygiene Center, Minsk, 220012, Republic of Belarus;

³Federal Research Center for Nutrition, Biotechnology and Food Safety, Moscow, 109240, Russian Federation

Hygienic standards for chemical admixtures contents in food products in the Eurasian Economic Union countries are an integral part of the technical regulations adopted in the Customs Union and the EEU. However, not all of them have been substantiated by the moment in relation to acceptable consumers' health risk. The aim of this research is to discuss fundamentals for fixing acceptable daily intake (ADI) for chemical substances in food according to human health risk criteria. We analyzed problems related to fixing hygienic standards for chemical substances in food advisable in the process to apply data obtained in previous research and published in relevant literature sources. When choosing points of the establishment for fixing ADI or provisional tolerable intake (PTI) in a situation when

data on several different starting points are available, one should choose such parameters that require the application of fewer modifying factors, namely reference levels (BMD) detected as for epidemiologic research results for the most sensitive population groups. It is advisable to supplement a set of mathematic modeling techniques applied for fixing hygienic standards for chemical admixtures content in food products with evolution modeling of health risk that can be applied to verify suggested values. When fixing ADI, one should primarily apply such modifying factors as those that allow for interspecies extrapolation, points of establishment for ADI/PTI, and extrapolation of research results under short-term exposure onto persistent exposure scenarios. The suggested recommendations for substantiation of modifying factors will allow unifying their application to a certain extent when calculating ADI/PTI of chemicals. Before any permissible risk levels are fixed in a process of hygienic standard development, it is advisable to apply the following permissible health risk level: for quantitative assessment, lifelong risk of a severe disease or death being equal to $1 \cdot 10^{-4}$; for semi-quantitative risk characteristics, hazard quotient equal to 1; for risk evolution analysis, reduced health risk index equal to 0.05.

Key words: *hygienic standards; chemicals; food products; permissible risk.*

For citation: Shur P.Z., Zaitseva N.V., Khotimchenko S.A., Fedorenko E.V., Sychik S.I., Fokin V.A., Suvorov D.V., Zelenkin S.E. On the issue of establishing acceptable daily intake of chemical substances in food products according to health risk criteria. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2019; 98(2): 189-195. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-2-189-195>

For correspondence: Pavel Z. Shur, MD, Ph.D., DSci., Scientific Secretary, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation. E-mail: shur@fcrisk.ru

Information about the author: Zaitseva N.V., <http://orcid.org/0000-0003-2356-1145>;

Khotimchenko S.A., <https://orcid.org/0000-0002-5340-9649>; Fedorenko E.V., <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>;

Suvorov D.V., <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>; Zelenkin S.E., <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study had no sponsorship.

Received: October 3, 2018

Accepted: February 6, 2019

Одним из основных инструментов обеспечения безопасности пищевой продукции для здоровья человека является установление гигиенических нормативов с последующим контролем их соблюдения.

В законодательных документах ЕС, США, стран-членов Евразийского экономического сообщества, международных организаций, в том числе Всемирной организации здравоохранения, содержится достаточно единообразная трактовка понятия «безопасность для здоровья потребителей» и «риск для жизни и здоровья». При этом понятия «безопасность» и «риск» многими законодательными актами увязаны между собой^{1, 2, 3}.

Регламентация безопасности пищевой продукции как в России, так и в Евразийском экономическом союзе осуществляется посредством многоуровневой системы правовых норм, включающей в себя законодательство, представленное техническими регламентами Таможенного Союза/Евразийского экономического союза и законами стран-членов ЕАЭС.

Технический регламент Таможенного союза 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» определяет безопасность пищевой продукции как состояние пищевой продукции, свидетельствующее об отсутствии недопустимого риска, связанного с вредным воздействием на человека и будущие поколения.

В Российской Федерации Федеральным законом от 02.01.2000 г. № 29-ФЗ «О качестве и безопасности пищевых продуктов» безопасность пищевых продуктов характеризуется как состояние обоснованной уверенности

в том, что пищевые продукты при обычных условиях их использования не являются вредными и не представляют опасности для здоровья нынешнего и будущих поколений.

В национальном законодательстве стран-членов ЕАЭС имеются аналогичные документы. Так, в Республике Казахстан Закон «О безопасности пищевой продукции» трактует понятие «недопустимый риск» как риск, превышающий уровень безопасности пищевой продукции, устанавливаемый в соответствии с законодательством Республики Казахстан, а риск как «вероятность неблагоприятного влияния пищевой продукции на здоровье человека и последствия данного влияния, ведущие к возникновению опасности для жизни и здоровья человека». А в Республике Беларусь закон «О качестве и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека»⁴ определяет «безопасность продовольственного сырья и пищевых продуктов» как совокупность свойств продовольственного сырья и пищевых продуктов, при которых они не являются вредными и не представляют опасности для жизни и здоровья нынешнего и будущих поколений при обычных условиях их использования».

В соответствии с подходами, признанными на международном уровне (Соглашение по применению санитарных и фитосанитарных мер Всемирной торговой организации (ВТО)⁵, документы комиссии Кодекс Алиментариус [1, 2], регламент Европейского союза №178/2002 от 28 января 2002 года, устанавливающий общие принципы и требования продовольственного права [3]), меры по обеспечению безопасности пищевой продукции должны реализовываться с применением методологии анализа риска.

¹ О безопасности пищевой продукции: Технический регламент Таможенного союза 021/2011. Кодекс: электронный фонд правовой и нормативно-правовой документации. Available at: <http://docs.cntd.ru/document/902320560> (дата обращения: 05.09.2018).

² О безопасности пищевой продукции: Закон Республики Казахстан от 21.07.2007 № 301-III. Параграф: Информационная система. Available at: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=30114108 (дата обращения: 05.09.2018).

³ О качестве и безопасности пищевых продуктов: Федеральный закон от 02.01.2000 г. № 29-ФЗ. КонсультантПлюс. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_25584 (дата обращения: 05.09.2018).

⁴ О качестве и безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов для жизни и здоровья человека: Закон Республики Беларусь от 29.06.2003 г. № 217-3. Kodeksy-by.com. Available at: http://kodeksy-by.com/zakon_rb_o_kachestve_i_bezопасnosti_prodovolstvennogo_syrya_i_piwevyh_produktovm.htm (дата обращения: 05.09.2018).

⁵ Agreement on the application of sanitary and phytosanitary measures. Available at: https://www.wto.org/english/docs_e/legal_e/15-sps.pdf. (дата обращения: 15.09.2018).

Правовой основой для оценки риска продукции является законодательно закреплённая система технического регулирования. В законах Российской Федерации и Республики Казахстан «О техническом регулировании»^{6, 7}, понятие «безопасность продукции» определено как отсутствие недопустимого риска, связанного с причинением вреда жизни, здоровью человека с учётом сочетания вероятности реализации опасного фактора и степени тяжести его последствий, и «риск» как вероятность причинения вреда жизни или здоровью человека с учётом степени тяжести его последствий. В Республике Беларусь в Законе «О техническом нормировании и стандартизации»⁸ безопасность продукции определяется как «...соответствие техническим требованиям, предусматривающим отсутствие недопустимого риска причинения вреда жизни, здоровью и наследственности человека, имуществу и окружающей среде». В Кыргызской Республике действует Закон «Об основах технического регулирования в Кыргызской Республике»⁹, в котором понятия безопасность и риск гармонизированы с европейским законодательством и законодательством Таможенного союза.

Гигиенические нормативы содержания химических веществ в пищевых продуктах в странах-членах ЕАЭС являются составной частью технических регламентов Таможенного союза и ЕАЭС. Однако к настоящему времени не для всех нормативов такого рода разработано обоснование их величины с точки зрения допустимого риска для здоровья потребителей. В этой связи актуальным является обсуждение основных вопросов, связанных с установлением гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровья человека.

Цель статьи – обсуждение основных положений установления допустимых суточных доз (ДСД) химических веществ¹⁰ в пищевых продуктах по критериям риска здоровья человека.

К таким положениям можно отнести:

- оценку релевантности научной информации для обоснования гигиенических нормативов;
- выбор отправных точек для обоснования ДСД/УПП;
- применение результатов экспериментальных и эпидемиологических исследований;
- моделирование зависимости «экспозиция – ответ» при установлении ДСД/УПП;
- обоснование модифицирующих факторов при установлении ДСД/УПП;
- критерии допустимого риска здоровью человека при установлении ДСД/УПП химических веществ.

⁶ О техническом регулировании: Федеральный закон от 27.12.2002 г. № 184-ФЗ. КонсультантПлюс. Available at: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_40241/ (дата обращения: 05.09.2018).

⁷ О техническом регулировании. Закон Республики Казахстан от 9 ноября 2004 г. № 603-III (с изменениями и дополнениями по состоянию на 13 июня 2017 г.). Available at: https://online.zakon.kz/Document/?doc_id=1051485 (дата обращения: 05.09.2018).

⁸ О техническом нормировании и стандартизации: Закон Республики Беларусь от 5 января 2004 г. № 262-З. Параграф: Информационная система. Available at: http://kodeksyby.com/zakon_rb_o_tehnicheskompnormirovanii_i_standartizatsii.htm (дата обращения: 05.09.2018).

⁹ Об основах технического регулирования в Кыргызской Республике: Закон Кыргызской Республики от 22 мая 2004 г. № 67. (В редакции Законов КР от 16 ноября 2009 г. № 299, 14 октября 2011 г. № 171, 15 ноября 2014 г. № 153, 25 декабря 2014 г. № 163, 30 декабря 2015 № 230, 2 августа 2017 г. № 167). Министерство Юстиции Кыргызской Республики. Available at: <http://cbd.minjust.gov.kg/act/view/ru-ru/1453> (дата обращения: 05.09.2018).

¹⁰ В настоящей статье под химическими веществами подразумеваются контаминанты химической природы, а также преднамеренно вносимые на этапах выращивания продовольственного сырья и производства пищевой продукции вещества (пищевые добавки, ветеринарные лекарственные средства, пестициды).

С целью сокращения трудозатрат на обоснование гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровью человека целесообразно предложить на начальных этапах исследования проведение максимально полного анализа существующей релевантной научной информации, на основании которой можно обосновать гигиенические нормативы.

Ключевым этапом анализа информации об экспозиции химических веществ при поступлении с пищевыми продуктами и о нарушениях состояния здоровья человека является выбор источников наиболее полных, достоверных и актуальных данных.

Оценка релевантности источников информации – одна из составных частей наиболее применяемых методов анализа данных для решения конкретных задач, к которым относится установление гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровью человека. В качестве средств её обеспечения можно выделить применение методов системного обзора и мета-анализа [4].

При выборе релевантных источников информации целесообразно применять систему критериев, таких как: наличие рецензирования информации, цитируемость источника в признанных системах цитирования, регистрация баз данных, длительная положительная история работы с источником.

Основными критериями для оценки релевантности информации задачам гигиенического нормирования являются её полнота, наличие в источнике данных, позволяющих проверить полученные результаты, проведение исследования с применением современных адекватных методов, включая утверждённые компетентными органами нормативно-методические документы, описание дизайна и количественных характеристик результатов токсикологических и эпидемиологических исследований.

Однако для ряда нормативов такая информация или отсутствует, или недостаточна, или недоступна. В этом случае необходимо проведение дополнительных токсикологических, биологических, эпидемиологических исследований. В связи с чем должна быть получена информация адекватная и достаточная для обоснования гигиенических нормативов содержания химических веществ, биологических агентов в пищевых продуктах по критериям риска здоровью человека. Поэтому актуальной является разработка требований и методик к проведению экспериментов и исследований для обоснования гигиенических нормативов по критериям риска для здоровья человека. Эта работа в настоящее время производится под эгидой Евразийской экономической комиссии.

Примерами допустимых уровней воздействия являются: референтные суточные дозы (RfD), допустимое суточное потребление/допустимая суточная доза (ДСД, ADI), которое применяется в отношении веществ, не кумулируемых в организме, и соединений, применение которых одобрено при производстве пищевой продукции (например, пестицидов, пищевых добавок, ветеринарных препаратов), УПП. Последняя величина осредняется в зависимости от наличия и выраженности кумулятивных эффектов контаминанта на различные периоды времени – сутки, неделю или месяц¹¹.

Существенным вопросом при их определении остаётся выбор отправных точек (points of departure) для обо-

¹¹ Codex Standard 193-1995 Codex General Standard For Contaminants And Toxins In Food And Feed Codex Stan 193-1995. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/281175338/download> (дата обращения: 12.06.2018)

снования ДСД/УПП. В мировой практике в качестве таких величин применяются в основном уровни, на которых не наблюдаются негативные эффекты (NOAEL), а при отсутствии данных о NOAEL может использоваться минимальный уровень, на котором наблюдаются негативные эффекты (LOAEL) [1–4].

Ограничения, связанные с применением NOAEL в оценке риска, побудили к разработке альтернативных отправных уровней, одним из них является метод реперной дозы (BMD) [5, 6]. Контрольная доза в оценке риска для здоровья химических веществ была впервые упомянута в исследовании К. Ситмр [6]. Однако аналогичная процедура использовалась с 1961 года и была официально описана Мантелем и Брайаном (1961) [7]. Процедура Мантеля–Брайана подразумевает оценку доз, соответствующую избыточному числу эффектов 1% и экстраполяцию на меньшие уровни экспозиции. Со времени первого описания подхода реперной дозы к оценке риска химических веществ метод был изменён и расширен. В 1994 году в Международном институте наук о жизни (ILSI) был организован семинар по методологии контрольной дозы по просьбе Агентства по охране окружающей среды США [8]. Другой семинар был организован сотрудниками Европейского агентства по оценке рисков EPA (RAF) [9]. Несмотря на то что в ходе этих семинаров было много дискуссий, не было достигнуто консенсуса по поводу того, какие вариации метода реперных доз наиболее приемлемы для использования в оценке риска для здоровья человека [10].

Метод реперной дозы наиболее широко изучался в контексте конечных точек развития токсичности [11–15] и конечных точек нейротоксичности [11, 16]. Материалы некоторых публикаций показывают, что есть другие способы применения BMD в токсикологии [17–19]. Фостер и Аутон [20] рассматривали возможность применения метода реперных доз в исследованиях развития токсичности и пришли к выводу, что этот метод имеет значительные преимущества в отношении подхода NOAEL.

BMD может использоваться как в исследованиях на животных, так и для установления контрольных показателей состояния здоровья на основе эпидемиологических данных [21–25].

На международном уровне BMD уже используется US EPA для получения предельных значений экспозиции по критериям здоровья [26]. В рамках ОЭСР [27] и в пересмотре технических руководящих принципов для новых и существующих химических веществ в Европейском союзе [28] подход с применением реперной дозы также упоминается как альтернатива к традиционному подходу NOAEL в оценке риска для здоровья.

Установление отправных точек для генотоксических канцерогенов в результате воздействия токсичных химических веществ традиционно оценивалось по-разному, в зависимости от того, является ли ответ онкологическим заболеванием или способствует его развитию. В подходе оценки риска для генотоксических канцерогенов математические модели могут быть подобраны к экспериментальным данным о дозозависимости [29]. Такого рода модели используются для оценки дозы, соответствующей определённому небольшому количеству дополнительного риска. Основанием для этого является теоретическое предположение о том, что генотоксические канцерогены не имеют порога и, следовательно, применение NOAEL и LOAEL неуместно. Кроме того, методы оценки риска канцерогенного воздействия экстраполируются на дозы, значительно превышающие экспериментальный диапазон.

В отличие от оценки риска развития рака было принято меньше усилий для разработки моделей «доза–ответ» для неканцерогенных эффектов. Одной из причин этого является отсутствие консенсуса относительно формы кривой зависимости «доза–реакция», особенно ниже значения NOAEL для неканцерогенных эффектов. В Российской Федерации предложены методические подходы к моделированию зависимости «экспозиция–ответ», применение которых позволяет рассчитывать реперные уровни экспозиции с использованием данных эпидемиологических исследований¹².

Выбор конкретных отправных точек при наличии данных о нескольких отправных точках делается в пользу показателей, которые требуют применения меньшего количества модифицирующих факторов, а именно:

- реперных уровней (BMD), т. к. эти показатели разработаны на основе математического моделирования зависимости «доза–ответ», с использованием доступной релевантной информации о других экспериментах;
- при наличии данных о NOAEL и LOAEL выбор делается в пользу NOAEL, т. к. использование LOAEL предполагает применение дополнительного модифицирующего фактора при переходе от LOAEL к NOAEL;
- при наличии данных, полученных в ходе эпидемиологического анализа в человеческой популяции и данных токсикологических экспериментов на животных, используются данные о воздействии на человека. Таким образом исключается модифицирующий фактор межвидовой чувствительности либо используется подход BMD;
- используются данные о воздействии на наиболее чувствительную группу испытуемых (при наличии) с целью исключения модифицирующего фактора внутривидовой чувствительности.

При установлении ДСД/УПП целесообразно применять математическое моделирование. В первую очередь этим методом пользуются при определении реперных уровней (моделирование зависимости «экспозиция–ответ»).

Алгоритм расчёта реперного уровня экспозиции основан на построении регрессионных моделей, отражающих влияние уровня экспозиции на эпидемиологический показатель «отношение шансов» (OR), который характеризует силу связи между значениями уровня экспозиции и ответом. В качестве критерия наличия связи принимается условие $OR > 1$.

Для ряда уровней экспозиции осуществляется расчёт показателя отношения шансов, который проводится условным делением выборки на две части: ниже и выше текущего уровня экспозиции ($[x_{\min}, x_i]$ и $[x_i, x_{\max}]$) соответственно, где x_i – текущий уровень экспозиции. Для обоих интервалов рассчитывается величина, характеризующая вероятность негативного ответа p_i^- и p_i^+ соответственно, как отношение числа наблюдений, которые расцениваются как негативный ответ к общему числу наблюдений.

Оценка параметров зависимости показателя отношения шансов от значения экспозиции проводится методом построения регрессионной модели в виде экспоненциальной функции:

$$OR = e^{a_0 - a_1 x}, \quad (1)$$

где a_0, a_1 — параметры модели, определяемые методом регрессионного анализа.

¹² МР 2.1.10.0062-12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: Методические рекомендации МР. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2012: 36.

Таблица 1

Модифицирующий фактор, учитывающий межвидовую экстраполяцию

Количество видов животных	Величина МФ
5 и более, в том числе приматы	2–3
5 и более	3–5
2–3	6–8
1	10

Уровень экспозиции, соответствующий $OR = 1$ (верхняя доверительная граница модели), расценивается как реперный.

Кроме того, математическое моделирование (эволюционное моделирование риска здоровью) достаточно эффективно применяется и для верификации предложенных величин гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевых продуктах [30]. Методические подходы к эволюционному моделированию риска здоровью с учётом сценария потребления пищевых продуктов в течение всей жизни человека рекомендованы ЕЭК¹³.

В основе предлагаемых подходов для разработки ДСД/УПП содержания химических веществ в пищевых продуктах лежит концепция многоуровневого математического моделирования, разработанная для прогнозирования развития функциональных нарушений в человеческом организме, связанных с факторами среды обитания [31, 32]. Эволюционная модель накопления риска здоровью (эволюция риска нарушений функций органов и систем организма) при использовании продукции (товаров) является математическим описанием процесса изменения состояния здоровья потребителей, находящихся под действием комплекса вредных факторов, свойственных продукции (товарам), в течение длительного времени.

Алгоритм использования результатов моделирования зависимости «экспозиция – ответ» для применения прогнозирования эволюции риска здоровью для разработки гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевых продуктах состоит из следующих этапов:

1. Обобщение всей доступной информации по количественным ответам на воздействие химического фактора характерного для продукции. По результатам выполнения этапа определяется вид функций.

2. Идентификация параметров, характеризующих скорость нарастания вероятности возникновения заболеваний и нарушения функций за счет естественных процессов [33].

3. Идентификация параметров воздействия к применению в соотношениях эволюционной модели [34].

4. Выбор сценария экспозиции (частоты и объёма потребления), характерного для контингента населения, потребляющего рассматриваемый вид продукции. Для проверки на соответствие допустимому уровню риска значение фактора задаётся на уровне гигиенического норматива.

5. Определение начальных условий (состояние организма человека, определяющее вероятность негативных ответов до начала воздействия исследуемого химического вещества).

6. Идентификация коэффициентов тяжести негативно-го эффекта [35].

7. Выполнение прогнозирования риска с расчётом значений приведённого индекса риска. Если приведенный индекс риска не превышает величину верхней границы

¹³ Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров). Руководство. ЕЭК. М.: Юманитэ медиа, 2014: 139.

Таблица 2

Модифицирующий фактор, учитывающий отправной пункта для установления ДСД

Отправной пункт для установления ДСД	Величина МФ
NOAEL	1
BMD	2–4
LOAEL	5–10

пренебрежимо малого риска на момент времени, равный ожидаемой продолжительности жизни, то гигиенический норматив соответствует уровню допустимого риска.

Для обеспечения безопасности и установления ДСД/УПП, а также для расчёта их величин из отправных пунктов в зависимости от типа, объёма, адекватности исследования применяются модифицирующие факторы (МФ) от 1 до 10 [36], учитывающие:

- межвидовую экстраполяцию;
- применение отправного пункта;
- экстраполяцию результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии постоянного воздействия;
- внутривидовую экстраполяцию;
- экстраполяцию с управляемого режима воздействия на реальные условия;
- адекватность и объём данных.

На практике чаще применяются первые три МФ.

Модифицирующие факторы для экстраполяции данных с одного вида животных на другой предполагают возможность экстраполяции результатов исследований на животных для человека. Связанный с экстраполяцией от животного к человеку МФ обычно предполагает, что для большинства людей вероятность негативных ответов находится примерно в 10-кратном диапазоне. Целесообразно рекомендации по определению величины этого фактора связать с числом видов животных, на которых проводились эксперименты (табл. 1).

Если в качестве отправного пункта уровней экспозиции будет использоваться NOAEL или BMD, то кратность фактора, учитывающего применение в качестве отправного пункта действующих уровней экспозиции, следует рекомендовать от 1 до 4. При использовании в качестве отправного пункта LOAEL, МФ может быть от 5 до 10 (табл. 2).

В случае, если в исследовании проводилось однократное воздействие, то фактор, учитывающий экстраполяцию результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии постоянного воздействия, варьируется от 8–10; при однократном воздействии, повторяющемся до 5 раз в месяц, фактор равен 5–7. При воздействии в период от 1 месяца до 1 года фактор неопределённости равен 2–4, а если воздействие проводилось более одного года, то фактор равен 1 (табл. 3).

Таблица 3

Модифицирующий фактор, учитывающий экстраполяцию результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии хронического воздействия

Длительность исследования	Величина МФ
Однократное воздействие	8–10
Однократное воздействие, повторяющееся до 5 раз в месяц	5–7
Воздействие в период от 1 месяца до 1 года	2–4
Воздействие более 1 года	1

Предложенные рекомендации к обоснованию модифицирующих факторов позволят в определённой мере унифицировать их применение при расчёте ДСД/УПП химических веществ в пищевых продуктах.

Особый интерес в сфере оценки риска продукции вызывает проблема унификации понятия допустимого риска. Несмотря на установленное международным и российским законодательством положение о том, что безопасность продукции рассматривается как отсутствие недопустимого риска для жизни и здоровья граждан, в правовых документах, регламентирующих безопасность пищевой продукции, уровень допустимого риска не зафиксирован. В этой ситуации при разработке гигиенических нормативов целесообразно до принятия уровней допустимого риска использовать величины приемлемого риска для здоровья.

Токсикологический глоссарий Национального института здоровья США помимо определения риска *de minimis* – «риск, который является незначительным и слишком маленьким, чтобы представлять социальный интерес», даёт количественное выражение этого риска (вероятность ниже 10^{-5} или 10^{-6}). При этом отмечается, что использование этого термина в правовой практике подразумевает незначительный риск для индивидуума [35]. Аналогичное толкование термина «приемлемый риск» приведено в Руководстве по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду – «приемлемый риск – уровень риска развития неблагоприятного эффекта, который не требует принятия дополнительных мер по его снижению, и оцениваемый как независимый, незначительный по отношению к рискам, существующим в повседневной деятельности и жизни населения» [36]. В качестве приемлемой величины при количественной оценке в этом документе рассматривается верхняя граница уровня пожизненного риска серьёзного заболевания или смерти «De minimus» ($1 \cdot 10^{-4}$). Результаты полуколичественной оценки трактуются как приемлемый риск при величине коэффициентов и индексов опасности менее единицы (HQ, HI < 1). При моделировании эволюции риска приемлемым считается уровень риска здоровью, характеризующийся величиной приведённого индекса риска здоровью.

По данным анализа методических документов и научной литературы, выявлены уровни риска здоровью, которые считаются приемлемыми:

- при количественной оценке риска – величина $1 \cdot 10^{-4}$ пожизненного риска тяжёлого заболевания или смерти (тяжесть, близкая к 1)¹⁴;
- при полуколичественной характеристике риска – коэффициент опасности не более единицы¹⁴;
- при анализе эволюции риска – приведённый индекс риска здоровью не более 0,05¹⁵.

Для задач гигиенического нормирования по критерию риска необходимо рассмотреть вопрос о принятии его допустимой величины для стран-членов ЕАЭС. При этом целесообразно провести оценку выявленных в результате анализа приемлемых уровней риска.

¹⁴ Р 2.2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания.

¹⁵ Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров). Руководство. ЕЭК. М.: Юманитэ медиа, 2014: 139.

Выводы

В целом проведённый анализ проблемных вопросов установления ДСД/УПП химических веществ по критериям риска здоровью человека позволил сформулировать следующие выводы:

1. При установлении ДСД/УПП химических веществ по критериям риска здоровью человека целесообразно использовать опубликованную в релевантных источниках информацию о результатах ранее проведенных исследований.

2. При выборе отправных точек для установления ДСД/УПП при наличии данных о нескольких отправных точках предпочтение стоит отдавать показателям, которые требуют применения меньшего количества модифицирующих факторов, а именно реперным уровням (BMD), установленным по результатам эпидемиологических исследований для наиболее чувствительных групп населения.

3. Комплекс методов математического моделирования для установления ДСД/УПП химических веществ целесообразно дополнить методом эволюционного моделирования риска здоровью, который может применяться для верификации предложенных величин.

4. В качестве модифицирующих факторов при установлении ДСД/УПП целесообразно в первую очередь применять факторы, учитывающие межвидовую экстраполяция, отправные пункты, экстраполяцию результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии постоянного воздействия. Предложенные рекомендации к обоснованию модифицирующих факторов позволят в определённой мере унифицировать их применение при расчёте ДСД/УПП химических веществ.

5. При разработке гигиенических нормативов возможно до принятия уровней допустимого риска использовать величины приемлемого риска для здоровья: для количественной оценки – величину $1 \cdot 10^{-4}$ пожизненного риска тяжёлого заболевания или смерти, для полуколичественной характеристики риска – коэффициент опасности 1; для анализа эволюции риска – приведённый индекс риска здоровью 0,05.

Литература

(пп. 1–30, 35 см. References)

31. Онищенко Г.Г., Попова А.Ю., Тутельян В.А., Зайцева Н.В., Хотимченко С.А., Гмошинский И.В., Шевелева С.А., Ракитский В.Н., Шур П.З., Лисицын А.Б., Кирьянов Д.А. К оценке безопасности для здоровья населения рактопамина при его поступлении с пищевыми продуктами. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013; 68 (6): 4–8.
32. Зайцева Н.В., Трусов П.В., Кирьянов Д.А. Концептуальная математическая модель накопления нарушений функций организма, ассоциированных с факторами среды обитания. *Медицина труда и промышленная экология*. 2012; 12: 40–5.
33. Зайцева Н.В., Трусов П.В., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Цинкер М.Ю. Методические подходы к оценке риска воздействия разнородных факторов среды обитания на здоровье населения на основе эволюционных моделей. *Анализ риска здоровью*. 2013; 1: 15–23.
34. Камалтдинов М.Р., Цинкер М.Ю., Чигвинцев В.М. Подходы к идентификации параметров математической модели эволюции функциональных нарушений пищеварительной системы. *Applied and Fundamental Studies. Proceedings of the 3rd International Academic Conference. St. Louis, Missouri, USA*. 2013: 69–74.
36. Оценка рисков для организма человека, создаваемых химическими веществами: обоснование ориентировочных величин для установления предельно допустимых уровней экспозиции по показателям влияния на состояние здоровья. *Всемирная Организация здравоохранения*. Москва: Изд-во Медицина. 1995: 85.

References

- IPCS risk assessment terminology. World Health Organization. 2004. Available at: <http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/areas/ipc-terminologyparts1and2.pdf> (accessed: 31.03.2018).
- IPCS. Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health Based Exposure Limits. Environmental Health Criteria 170. World Health Organization. Available at: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm> (accessed: 08.09.2018).
- Mc Clellan R.O. Human health risk assessment: A historical overview and alternative paths forward. *Inhal. Toxicol.* 1999; 11: 477–518.
- Barlow S.M., Greig J.B., Bridges J.W., Carere A., Carpy A.J., Galli C.L., Kleiner J., Knudsen I., Kofter H.B., Levy L.S., Madsen C., Mayer S., Narbonne J.F., Pfannkuch F., Prodanchuk M.G., Smith M.R., Steinberg P. Hazard identification by methods of animal-based toxicology. *Food Chem. Toxicol.* 2002; 40: 145–91.
- Dybing E., Doe J., Groten J., Kleiner J., O'Brien J., Renwick A.G., Schlatter J., Steinberg P., Tritscher A., Walker R., Younes M. Hazard characterization of chemicals in food and diet: Dose response mechanisms and extrapolation issues. *Food Chem. Toxicol.* 2002; 40: 237–82.
- Crump K. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984; 4: 854–71.
- Mantel N., Bryan W.R. "Safety" testing of carcinogenic agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 1961; 27: 455–70.
- Barnes D.G., Daston G.P., Evans J.S., Jarabek A.M., Kavlock R.J., Kimmel C.A., Park C., Spitzer H.L. Benchmark dose workshop: Criteria for use of a benchmark dose to estimate a reference dose. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1995; 21: 296–306.
- Report on the Benchmark Dose Peer Consultation Workshop. Washington, DC. 1996: 268.
- Dekkers S., de Heer C., Rennen M. Critical Effect Sizes in Toxicological Risk Assessment. Establishing the Breaking Point Between Adverse and Non-Adverse Changes in Toxicological Effect Parameters. *TNO*. Available at: <http://www.tno.nl/homepage/html> (accessed: 19.04.2018).
- Gaylor D.W. Incidence of developmental defects at the no observed adverse effect level (NOAEL). *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1992; 15: 151–60.
- Allen B.C., Kavlock R.J., Kimmel C.A., Faustman E.M. Dose-response risk assessment for developmental toxicity: II. Comparison of generic benchmark dose estimates with NOAELs. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1994; 23: 487–95.
- Faustman E., Allen B.C., Kavlock R., Kimmel C. Dose-response risk assessment for developmental toxicity: I. Characterization of database and determination of NOAELs. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1994; 23: 478–86.
- Kavlock R.J., Allen B.C., Faustman E.M., Kimmel C.A. Dose-response assessment for developmental toxicity. IV. Benchmark doses for fetal weight changes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1995; 26: 211–22.
- Krewski D., Zhu Y., Fung K. Benchmark doses for developmental toxicants. *Inhal. toxicol.* 1999; 11: 579–91.
- Slikker W.Jr., Gaylor D. Concepts on quantitative risk assessment of neurotoxicants. *Neurotoxicology Approaches and Methods*. 1995: 771–6.
- Fechter L.D., Chen G.D., Rao D., Larabee J. Predicting exposure conditions that facilitate the potentiation of noise-induced hearing loss by carbon monoxide. *Toxicol. Sci.* 2000; 58: 315–23.
- Markowski V.P., Zareba G., Stern S., Cox C., Weis, B. Altered operant responding for motor reinforcement and determination of benchmark doses. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109–621.
- Zhou T., Ross D.G., DeVito M.J., Crofton K.M. Effects of short-term in vivo exposure to polybrominated diphenyl ethers of thyroid hormones and hepatic enzyme activities in weanling rats. *Toxicol. Sci.* 2001; 61: 76–82.
- Foster P., Auton T. Application of benchmark dose risk assessment methodology to developmental toxicity: An industrial view. *Toxicol. Lett.* 1995; 82/83: 555–9.
- Budtz-Jorgensen E. Benchmark dose calculations from epidemiological data. *Biometrics.* 2001; 57: 698–706.
- Crump K.S., van Landingham C., Shamlaye C., Cox C., Davidson P.W., Myers G.J., Clarkson T.W. Benchmark concentrations for methylmercury obtained from the Seychelles child development study. *Environ. Health Perspect.* 2000; 108: 257–63.
- Rabovsky J., Fowles J., Hill M.D., Lewis D.C. A health risk benchmark for the neurological effects of styrene: Comparison with NOAEL/LOAEL approach. *Risk Anal.* 2001; 21: 117.
- Crump K. Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Crit. Rev. Toxicol.* 2002; 32: 133–53.
- Murata K., Budtz-Jurgensen E., Grandjean P. Benchmark dose calculations for methylmercury-associated delays on evoked potential latencies in two cohorts of children. *Risk Anal.* 2002; 22: 465.
- Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency. Available at: <http://www.epa.gov/iris/index.html> (accessed: 10.04.2018).
- Guidance Notes for Analysis and Evaluation of Repeat-Dose Toxicity Studies. *OECD Series on Testing and Assessment Number 32 and OECD Series on Pesticides Number 10*. Available at: https://www.oecd-ilibrary.org/environment/guidance-notes-for-analysis-and-evaluation-of-repeat-dose-toxicity-studies_9789264078482-en (accessed: 29.04.2018).
- European Union. Revision of the Technical Guidance Document on Risk Assessment of New Notified Substances and Existing Substances. Available at: <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals> (accessed: 12.04.2018).
- Report EPA/600/P-92/003C. *Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment*. U.S. Environmental Protection Agency. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/raf/pdfs/propca_1996.pdf (accessed: 16.04.2018).
- Anderson E., Diesler Jr. P.F., McCallum D., St. Hilaire C., Spitzer H.L., Strauss H., Wilson, J.D. and Zimmerman R. Workshop report: Key issues in Carcinogen risk assessment guidelines, society for risk analysis. *Risk Anal.* 1993; 13: 379–82.
- Onishchenko G.G., Popova A.Yu., Tutel'yan V.A., Zaytseva N.V., Khotimchenko S.A., Gmoshinskiy I.V., Sheveleva S.A., Rakitskiy V.N., Shur P.Z., Lisitsyn A.B., Kir'yanov D.A. About the Human Health Safety Estimation of Ractopamine Intake Together with the Food. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2013; 68 (6): 4–8 (in Russian).
- Zaitseva N.V., Trusov P.V., Kir'yanov D.A. Mathematic concept model of accumulation of functional disorders associated with environmental factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2012; 12: 40–5. (in Russian).
- Zaitseva N.V., Trusov P.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Tsinker M.Yu. Methodical approaches to health risk assessment of heterogeneous environmental factors based on evolutionary models. *Health Risk Analysis*. 2013; 1:15–23.
- Kamaldinov M.R., Tsinker M.Yu., Chigvintsev V.M. Approaches to identification of mathematical evolution model parameters for functional disorders in the digestive system [Podkhdoy k identifikatsii parametrov matematicheskoy modeli evolyutsii funktsional'nykh narusheniy pishchevaritel'noy sistemy]. *Applied and Fundamental Studies. Proceedings of the 3rd International Academic Conference*. St. Louis, Missouri, USA. 2013: 69–74 (in Russian).
- ISO/IEC Guide 51:1999(E) Second Edition. *International Organization for Standardization*: Geneva, Switzerland, 1999.
- Assessment of rough risks for a human body caused by chemicals: substantiation of rough values for fixing maximum permissible exposure levels as per influence on health [Otsenka riskov dlya organizma cheloveka, sozdavaemykh khimicheskimi veshchestvami: obosnovanie orientirovochnykh velichin dlya ustanovleniya predel'no dopustimyykh urovnay ekspozitsii po pokazatelyam vliyaniya na sostoyanie zdorov'ya]. *Vsemirnaya Organizatsiya zdravookhraneniya*. Moscow: Izd-vo Meditsina. 1995: 85. (in Russian).