

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель Министра

здравоохранения -

Главный государственный

санитарный врач

Республики Беларусь



Н.П.Жукова

« 17 » сентября 2018 г.

Регистрационный № 008-1217

МЕТОД ГИГИЕНИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ АЛИМЕНТАРНОГО
КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА

Инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ–РАЗРАБОТЧИК: республиканское унитарное
предприятие «Научно-практический центр гигиены»

АВТОР: кандидат медицинских наук, доцент Федоренко Е.В.

Минск, 2018

1. ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящая инструкция по применению (далее – Инструкция) устанавливает метод оценки риска, ассоциированного с контаминантами пищевой продукции и веществами, образующимися в процессе ее переработки, обладающими канцерогенными свойствами (далее – метод гигиенической оценки алиментарного канцерогенного риска), который может быть использован в комплексе медицинских услуг, направленных на первичную медицинскую профилактику по снижению риска развития онкологических заболеваний, ассоциированных с поступлением канцерогенов и их прекурсоров с пищевой продукцией.

Метод, изложенный в настоящей Инструкции, может быть использован для:

государственного санитарно-эпидемиологического нормирования;
оценки риска здоровью населения, ассоциированного с наличием в пищевой продукции или образованием в процессе производства веществ, обладающих канцерогенными свойствами;

определения приоритетных групп пищевой продукции и показателей при лабораторном контроле безопасности пищевой продукции;

планирования надзорной деятельности за организациями, осуществляющими производство пищевой продукции и использующими технологические процессы, способствующие образованию канцерогенных веществ (копчение, жарка и др.);

гигиенической оценки программ производственного контроля в организациях, осуществляющих производство пищевой продукции;

обоснования управленческих решений в области обеспечения безопасности пищевых продуктов.

2. СУЩНОСТЬ МЕТОДА

Метод гигиенической оценки канцерогенного алиментарного риска включает следующие этапы:

1. оценка алиментарной экспозиции контаминантами и веществами, образующимися в процессе переработки пищевой продукции, обладающими канцерогенными свойствами;
2. расчет уровней алиментарного канцерогенного риска;
3. гигиеническая оценка уровней канцерогенного риска.

2.1. Оценка алиментарной экспозиции контаминантами и веществами, образующимися в процессе переработки пищевой продукции, обладающими канцерогенными свойствами

Перечень контаминантов и веществ, образующихся в процессе переработки пищевой продукции, обладающих канцерогенными свойствами, приведен в приложении 1 к настоящей Инструкции.

Оценка алиментарной экспозиции (определение среднесуточной дозы поступления вещества ADD¹) проводится с использованием различных моделей экспозиции (сценариев) в соответствии с Инструкцией по применению «Оценка алиментарной химической нагрузки на население», утвержденной Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 15.12.2011г., регистрационный номер 018-1211. Обоснование используемых сценариев должно основываться на реальных уровнях потреблений пищевой продукции среди населения в целом и отдельных, а том числе, чувствительных групп (дети, беременные и кормящие женщины, др.).

¹ ADD - среднесуточная доза в течении периода осреднения экспозиции (величина поступления), мг/кг массы тела в сутки (или другой выбранный период осреднения, например, в течение жизни)

При оценке экспозиции веществами, образующимися в процессе переработки пищевой продукции, необходимо учитывать возможность их образования и взаимного превращения в процессе переработки, а также эндогенный синтез. К таким веществам относятся нитраты, нитриты, нитрозамины. Основные источники поступления нитратов, нитритов и нитрозаминов (НА) приведены в Приложения 2 к настоящей Инструкции. Наиболее опасными для здоровья являются НА, в связи с чем, оценка риска, ассоциированная с их поступлением с рационом, должна проводиться с учетом эндогенного синтеза из прекурсоров – нитратов и нитритов.

Алгоритм расчета алиментарного поступления нитритов и НА с учетом их взаимных превращений приведен в приложении 3 к настоящей Инструкции.

2.2. Расчет уровней алиментарного канцерогенного риска

Расчет уровней алиментарного канцерогенного риска включает в себя:

расчет индивидуального канцерогенного риска – дополнительного, над фоновым риска развития новообразований на протяжении всей жизни человека, обусловленного воздействием канцерогенных веществ, поступающих с рационом;

расчет суммарного канцерогенного риска – связанного с воздействием нескольких канцерогенных веществ, поступающих с рационом;

расчет популяционного канцерогенного риска – дополнительного (к фоновому) числа случаев злокачественных новообразований в популяции, способных возникнуть на протяжении жизни вследствие поступления канцерогенных веществ с рационом;

расчет диапазона (запаса) экспозиции (Margin of Exposure, MOE).

Расчет *индивидуального канцерогенного риска* проводится по формуле (1):

$$CR = ADD \cdot Sf_0, \quad (1)$$

где:

CR – индивидуальный канцерогенный риск;

ADD – среднесуточная доза (мг/кг МТ²/сутки);

Sf₀ – фактор канцерогенного потенциала при пероральном воздействии (мг/кг МТ/сутки)⁻¹.

Значения факторов канцерогенного потенциала Sf₀ при пероральном поступлении для отдельных контаминантов, а также веществ, образующихся при производстве пищевой продукции, обладающих канцерогенными свойствами, приведены в таблице 1 приложения 4 к настоящей Инструкции.

Индивидуальный канцерогенный риск может также быть рассчитан по формуле (2) с использованием показателя единичного риска (риска возникновения эффекта при содержании 1 мг вещества в 1 кг/л продукта):

$$CR = C \cdot UR, \quad (2)$$

где:

CR – индивидуальный канцерогенный риск;

C – средняя концентрация вещества в рационе (мг/л(кг));

UR – единичный риск при пероральном пути поступления вещества (мг/л(кг)).

Единичный риск (UR) рассчитывается с использованием фактора канцерогенного потенциала, стандартных значений массы тела человека

² МТ – масса тела

и суточного потребления отдельных групп пищевых продуктов согласно формуле (3):

$$UR_i = Sf_0 \cdot \frac{1}{BW \cdot IR} , \quad (3)$$

где:

UR_i – единичный риск при пероральном поступлении вещества в составе отдельной группы пищевых продуктов (мг/л);

Sf_0 – фактор канцерогенного потенциала при пероральном воздействии (мг/кг МТ/сутки)⁻¹;

IR – среднесуточное потребление отдельных групп пищевых продуктов, кг/сутки;

BW – body weight, масса тела человека (кг).

Расчет единичного риска UR_i проводится для каждой группы пищевого продукта. Сумма указанных значений UR используется в формуле (2).

При относительно высоких уровнях воздействия канцерогена (скрининговый уровень риска более 0,01) расчет риска производится по формуле (4):

$$CR = 1 - \exp(-Sf_0 \cdot ADD) , \quad (4)$$

где:

CR – индивидуальный канцерогенный риск;

Sf_0 – фактор канцерогенного потенциала при пероральном воздействии (мг/кг МТ/сутки)⁻¹;

ADD – среднесуточная доза в течение жизни (мг/кг МТ/сутки).

Канцерогенные риски могут оцениваться с учетом локализации и/или вида опухолей отдельно.

При комбинированном воздействии канцерогенных веществ рассчитывается *суммарный канцерогенный риск*, основанный на предположении об аддитивности действия канцерогенов по следующей формуле (5):

$$TCR = \sum Cr_i , \quad (5)$$

где:

TCR – суммарный канцерогенный риск, связанный с рационом;

Cr_i – канцерогенные риски, связанные с изолированным воздействием i -го канцерогена.

Оценка *популяционного канцерогенного риска* (далее - PCR), проводится по следующей формуле (6):

$$PCR = CR \cdot POP , \quad (6)$$

где:

PCR – популяционный канцерогенный риск;

CR – индивидуальный канцерогенный риск;

POP – численность популяции, подвергающейся воздействию.

Расчет *канцерогенного риска* на основе оценки запаса (диапазона) экспозиции (Margin of Exposure - MOE) проводится по формуле (7):

$$MOE = \frac{BMDL_{10}}{ED_{01}} , \quad (7)$$

где:

MOE – запас (диапазон) экспозиции (Margin of Exposure);

$BMDL_{10}$ – (benchmark dose lower confidence limit 10%) бенчмарк-доза, которая с 95% вероятностью вызывает 10% частоту возникновения

опухолей у крыс. При отсутствии данных о $BMDL_{10}$ используется онкогенная доза (tumorigenic dose) T_{25} ³;

ADD – суточная доза поступления химического вещества (алиментарная суточная нагрузка).

Информация о значениях $BMDL_{10}$, $T_{x(5,10,25)}$ для отдельных НА, обладающих канцерогенными свойствами, приведена в таблице 2 приложения 4 к настоящей Инструкции.

2.3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА УРОВНЕЙ АЛИМЕНТАРНОГО КАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА

Критерии оценки канцерогенного риска, ассоциированного с контаминантами пищевой продукции, приведены в Приложении 5 к настоящей Инструкции.

³ Онкогенная доза (tumorigenic dose) T_{25} - доза (мг/кг МТ/сутки), вызывающая статистически значимое увеличение частоты развития опухолей в течение жизни у 25% животных. Может использоваться онкогенная доза T_5 или T_{10} (частота развития опухолей у лабораторных животных - 5 и 10%, соответственно)

Приложение 1 к
Инструкции по применению
«Метод гигиенической оценки
алиментарного канцерогенного
риска»
(справочное)

Перечень контаминантов и веществ, образующихся в процессе
переработки пищевой продукции, обладающих канцерогенными
свойствами

Вещество, группа веществ	Классификация согласно МАИР ⁴
Акриламид, Acrylamide	2A
Кадмий, Cadmium	1
Мышьяк (неорганический), Arsenic (inorganic)	1
Свинец, Lead	2B (свинец), 2A (соединения свинца, неорганические), 3 (соединения свинца, органические)
ДДТ, DDT	2A
Гептахлор, Heptachlor	2B
Нитраты и нитриты в условиях эндогенного образования нитрозаминов Nitrate or nitrite (ingested) under conditions that result in endogenous nitrosation	2A
N-нитрозодиэтиламин (НДЭА) N-Nitrosodiethylamin (NDEA)	2A
N-нитрозодиметиламин (НДМА) N-nitrosodimethylamine (NDMA)	2A
Полибромированные бифенилы Polybrominated biphenyls	2A
Бенз(а)антарцен, Benz[a]anthracene	2B
Бенз(б)флюорантен, Benzo[b]fluoranthene	2B
Бенз(а)пирен, Benzo[a]pyrene	1
Хризен, Chrysene	2B

⁴ http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/latest_classif.php

Приложение 2 к
Инструкции по применению
«Метод гигиенической оценки
алиментарного канцерогенного
риска»
(справочное)

Основные источники алиментарного поступления
нитратов, нитритов и НА

Вещество	Алиментарные источники (экзогенные источники)	Эндогенный синтез
Нитраты	Пищевые продукты, в т.ч. пищевые добавки, вода	+
Нитриты	Пищевые продукты, в т.ч. пищевые добавки	+
Нитрозамины	Пищевые продукты, в т.ч. в результате образования в процессе производства	+

Приложение 3 к
Инструкции по применению
«Метод гигиенической оценки
алиментарного канцерогенного
риска»
(справочное)

Алгоритм расчета поступления нитритов, нитрозаминов (НА)
с учетом их взаимных превращений и эндогенного синтеза

При оценке риска здоровью, ассоциированного с поступлением НА, учитывают их экзогенное поступление и эндогенное образование из прекурсоров – нитратов и нитритов.

Расчет поступления НА с учетом эндогенной трансформации проводится по формуле (8):

$$ADD_{НА} = ADD_{НАэкз} + ADD_{НАэнд} \quad (8)$$

где:

$ADD_{НА}$ – общее суточное поступление НА (мг/кг МТ/сутки);

$ADD_{НАэкз}$ – экзогенное алиментарное поступление НА (мг/кг МТ/сутки)⁵;

$ADD_{НАэнд}$ – эндогенное образование НА из нитритов и аминов (мг/кг МТ/сутки);

Расчет поступления нитритов с учетом их эндогенной трансформации проводится по формуле⁶ (9):

$$ADD_{NO2общ} = ADD_{NO2} + ADD_{NO3} \cdot 0,09 \quad (9)$$

где:

⁵ Расчет проводится согласно Инструкции по применению «Оценка алиментарной химической нагрузки на население», утвержденной Главным государственным санитарным врачом Республики Беларусь 15.12.2011г., регистрационный номер 018-1211

⁶ <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4787>

$ADD_{NO_2\text{общ}}$ – общее количество нитритов, поступающих как с рационом, так и за счет эндогенного синтеза, мг/кг МТ/сутки;

ADD_{NO_2} – общее количество нитритов, поступающих с рационом, мг/кг МТ/сутки;

ADD_{NO_3} – общее количество нитратов, поступающих с рационом мг/кг МТ/сутки;

0,09 – коэффициент эндогенной трансформации нитратов в нитриты (9%). Расчет проводится на основе молекулярных масс.

Количество НА, образовавшихся в результате эндогенного синтеза, рассчитывают по формуле⁷ (10):

$$ADD_{НА\text{энд}} = \frac{[NO_2^-]^2 \times ADD_{ам} \times K_{ам} \times 3600 \times M_{на}}{MT} \quad (10)$$

где:

$ADD_{НА\text{энд}}$ – суточная эндогенно образующаяся доза НА (мг/кг МТ/сутки);

$[NO_2^-]$ – концентрация нитритов в желудочном содержимом (моль/л), соответствующая сумме нитритов слюны, образовавшихся в результате редукции общего нитрита из контаминированной пищи⁸;

$ADD_{ам}$ – суточное поступление аминов, (моль/день);

$K_{ам}$ – константа степени нитрозации ((моль/л)⁻²•сек⁻¹), индикатор степени нитрозации определенного амина;

3600 – 1 час, выраженный в секундах, время, в течение которого концентрации прекурсоров аминов и нитритов становится постоянной в области кардия/желудок;

$M_{на}$ – молекулярный вес специфического нитрозамина;

MT – средняя масса тела, кг (принимается за 70 кг).

⁷ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-nitrate-nitrite/page-4-guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-nitrate-nitrite.html#a931>

⁸ Значение возводится в квадрат, так как для образования НА необходимо 2 молекулы нитрит-ионов

Концентрация нитритов в желудочном содержимом $[NO_2^-]$ рассчитывается по следующей формуле (11):

$$[NO_2^-] = \frac{[NO_3^-] \times CT \times DP}{V} \quad (11)$$

где:

$[NO_2^-]$ – концентрация нитритов в содержимом желудка (моль/л);

NO_3^- – концентрация нитратов (моль/л)⁹;

CT – коэффициент степени трансформации нитратов в нитриты, максимальный – 0,3;

DP – дневное потребление пищи, кг;

V – объем желудка, л (принимается за 0,5 л).

Потребление аминов рассчитывается по следующей формуле (12):

$$ADD_{am} = \frac{([Am]_f \times ADD_{amf})_a + ([Am]_f \times ADD_{amf})_b + \dots + ([Am]_f \times ADD_{amf})_n}{M_{am}} \quad (12)$$

где:

ADD_{am} – дневное поступление аминов, (моль/день);

$[Am]_f$ – концентрация амина в конкретном виде пищевого продукта, мг/к (таблица);

DP_{amf} – потребление отдельных видов пищевой продукции, кг/день;

M_{am} – молекулярный вес амина (мг/моль);

a, b, ..., n – конкретный вид пищевого продукта.

⁹ Концентрация рассчитывается исходя из мг NO_3^- N/л, используя фактор конверсии 4,429 и молекулярный вес нитратов (62 г/мол)

Таблица – Содержание отдельных аминов в некоторых
видах пищевой продукции

Наименование продукта	Гистамин ¹⁰	Триптамин ¹¹	Тирамин ¹²
Алкогольные напитки	0,1 - 0,6	0,01	0,06 - 0,14
Мясная продукция	63,8	36	10 - 27
Молоко	0,1 - 0,2	-	0,13 - 0,22
Сыры	2,3 - 50	0,1 - 20	4 - 52

¹⁰ <https://www.food-intolerance-network.com/food-intolerances/histamine-intolerance/food-list-with-histamine-levels.html>

¹¹ <http://foodintolerancepro.com/detail-tyramine-amines-food/>

¹² Peter Paulsen, Roland Grossgut, Friedrich Bauer, Elke Rauscher-Gabernig /Estimates of maximum tolerable levels of tyramine content in foods in Austria //Journal of Food and Nutrition Research Vol. 51, 2012, No. 1, pp. 52–59

Приложение 4 к
Инструкции по применению
«Метод гигиенической оценки
алиментарного канцерогенного
риска»
(справочное)

Таблица 1 – Факторы канцерогенного потенциала (Sf_0) для
отдельных контаминантов и веществ, образующихся при изготовлении
пищевой продукции при пероральном воздействии¹³

Вещество	Номер CAS (CAS Number)	Sf_0 (мг/кг МТ/сутки) ⁻¹	
		US EPA ¹⁴	Health Canada ¹⁵
Акриламид, Acrylamide	79061	4,5	-
Кадмий, Cadmium	7440439	6,3	-
Мышьяк (неорганический) Arsenic (inorganic)	7440382	-	1,8
Свинец, Lead	7439921	0,0085	-
ДДД, DDD	72548	0,24	-
ДДЕ, DDE	72559	0,34	-
ДДТ, DDT	50293	0,34	-
Гептахлор, Heptachlor	76448	4,5	-
N-нитрозодиэтиламин N-Nitrosodiethylamin	55185	150	-
N-нитрозодиметиламин N-nitrosodimethylamine	62759	51	-
Полибромированные бифенилы Polybrominated biphenyls	-	8,9	-
Бенз(а)антарцен Benz[a]anthracene	56553	0,73	0,23
Бенз(б)флюорантен Benzo[b]fluoranthene	205992	0,73	0,23
Бенз(к)флюорантен Benzo[k]fluoranthene	207089	0,073	0,23
Бенз(а)пирен Benzo[a]pyrene	50328	7,3	2,3
Хризен, Chrysene	218019	0,0073	0,023

¹³ При проведении оценки алиментарного канцерогенного риска могут использоваться иные значения канцерогенного потенциала, при этом в отчете по оценке риска должна быть приведена ссылка на соответствующий информационный ресурс (публикацию).

¹⁴ http://www.popstoolkit.com/tools/HHRA/SF_USEPA.aspx

¹⁵ http://www.popstoolkit.com/tools/HHRA/SF_HealthCanada.aspx

Таблица 2 - Значения $BMDL_{10}$ и T_x для НА¹⁶ (мг/кг МТ/сутки)

НА	$BMDL_{10}$ ¹⁷	T_x
N-нитрозодиэтиламин (НДЭА) N-Nitrosodiethylamin (NDEA)	0,018	T_{25} : 0,085
N-нитрозодиметиламин (НДМА) N-nitrosodimethylamine (NDMA)	0,027	T_{05} : 0,034-0,082 ¹⁸ T_{25} : 0,058 ¹⁵

¹⁶ При проведении оценки риска используется актуальная информация о значениях $BMDL_{10}$ и T_x из релевантных токсикологических баз данных (например, <https://toxnet.nlm.nih.gov/>), научной литературы. Источники указанных показателей приводятся в отчете по оценке риска

¹⁷ http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_090.pdf

¹⁸ <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-n-nitrosodimethylamine-ndma/page-4-guidelines-canadian-drinking-water-quality-guideline-technical-document-n-nitrosodimethylamine-ndma.html#a923>

Приложение 5 к
Инструкции по применению
«Метод гигиенической оценки
алиментарного канцерогенного
риска»
(справочное)

Критерии оценки алиментарного канцерогенного риска (R)

Значение	Критерий	Характеристика
$R \leq 1 \cdot 10^{-6}$	Приемлемый (минимальный) уровень риска	Уровень риска не отличается от обычных, повседневных рисков, риск пренебрежительно мал
$1 \cdot 10^{-6} \geq R \leq 1 \cdot 10^{-5}$	Допустимый (низкий) уровень риска	Соответствует уровню гигиенических нормативов
$1 \cdot 10^{-5} \geq R \leq 1 \cdot 10^{-3}$	Средний уровень риска	Уровень риска неприемлем как для населения в целом, так и для отдельных его групп, в т.ч. чувствительных
$R \geq 1 \cdot 10^{-3}$	Высокий (неприемлемый) уровень	Уровень риска неприемлем для всех групп населения

Оценка канцерогенного риска, основанного на МОЕ:

если МОЕ составляет 10000 и более, это характеризует контаминацию пищевой продукции веществами, обладающими канцерогенными свойствами, как малоприоритетную с точки зрения управления риском. При этом такой запас экспозиции не должен исключать реализацию мер по снижению уровня экспозиции населения такими веществами.