



БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ  
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА

✉ Гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А  
☎ +359 (0) 2 915 98 20, +359 (0) 2 954 95 93, [www.babh.government.bg](http://www.babh.government.bg)

Научно становище  
относно проучване възможностите за предоставяне на информация  
за вероятни рискове за здравето на хората на база определяне прага на токсичност  
Научен комитет Европейски орган по безопасност на храните, Парма, Италия

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC)  
EFSA Scientific Committee  
European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

В Европа се използват различни видове хранителни и фуражни добавки, ветеринарно медицински и медикаментозни препарати, както и препарати за растителна защита, за които се издават разрешителни за употреба въз основа на досиета включващи резултати от проведени тестове за токсичност. С усъвършенстване техниките на инструменталните методи за анализ се увеличава броя на откриваемите съществуващи химични вещества в храните и фуражите. Това създава предпоставка за проследяване влиянието им, което оказват върху хората и животните. Европейският орган по безопасност на храните (EFSA) изготвя научно становище относно използването на симулативен подход за оценка на риска от въздействието на тези вещества основаващ се на т. нар. **праг на токсичност** – (ПТ). Прагът на токсичност е количеството химично вещество под който токсикологичния риск за човешкото здраве е незначителен (*Фраули*)<sup>1</sup>.

Прилагането на ПТ – подхода изисква познаване на химичния строеж на веществата и информация за степента на излагане на населението от въздействието им. Подходът представлява своеобразен сравнителен анализ на данни за опасността от структурно или функционално свързани вещества.

Изготвеното становище е част от дейността и насоката, която следва EFSA по отношение хармонизиране методологиите за оценка на риска. Това становище има за цел да се внесе яснота по възникнали въпроси по време на проведено обществено допитване, относно проучване възможностите за предоставяне на информация за възможните рискове за здравето на хората на база определяне прага на токсичност на съществуващи химични вещества.

ПТ – подходът се прилага в момента от EFSA съвместно с ФАО/СЗО за оценка на ароматизанти в храни, както и за оценка на пестицидите в подпочвени води. Първоначално е разработен за вещества, които се поемат с храната от хората. Основава се на **принципа в токсикологията – токсичността е функция от доза и продължителност на действие**. Определя се от максималната тествана доза (концентрация), при която не се наблюдава въздействие (**NOEL**). Когато не е възможно да се определи NOEL, се определя най – ниската доза (концентрация), при която се наблюдава ефект на въздействие (**LOEL**).

ПТ – подходът дава възможност за по – ефективно използване на ресурсите за защита на хората и намалява експерименталните изпитвания върху животни. Може да се използва, като качествена оценка на риска. Въпреки това, не е алтернатива на конвенционалната оценка на риска за вещества, като хранителни добавки и пестициди, за които законодателството на Европейския съюз изисква задължително представяне на токсикологични данни.

Критичен елемент в прилагането му е необходимостта от надеждни и представителни данни за експозицията, като оценката трябва да е пълна и точна. През 2010 – 2011 година стартира проучване на EFSA, възложено на външен изпълнител, с цел да се установи представителността на химичните структури в двете основни бази данни използвани в ПТ – подхода. Също така проучването има за цел да прецени дали моделната схема на Крамер за класификацията на химичните структури е устойчива и възможно ли е да се усъвършенства с включването на данни за физико – химични свойства на веществата. За целта е използван *силико – химикоинформационен метод (in silico)*, който се основава на изследване чрез компютърни симулации и модели.

ПТ – подходът се основава на принципа, че токсичността е свързана с количеството и времето на експозиция на дадено вещество. За химичните вещества праговата доза за токсичност се определя от експериментални проучвания, под която не са наблюдават неблагоприятни ефекти върху здравето на населението. Въз основа на публикувани данни за токсичността на тествани химичните вещества, са установени прагове при хората за вещества съдържащи групи с подобна химична структура и вероятност от токсичност. Химичните вещества според структурата си се групират в три основни категории: ниска, средна и висока токсичност т. нар. *класове на Крамер* (съответно I, II и III).

Пример за начина на разпределение и класифициране в класовете на Крамер на някои вещества след анализ с „дърво на решенията“:

**Клас I:** Вещества с химична структура, за които се предполага, че проявяват ниска степен на токсичност при перорален прием. Тук се отнасят нормално съществуващи компоненти в организма на хората (с изключение на хормоните): нормални или разклонени алифатни въглеводороди, въглехидрати, терпенни вещества (сулфонатни и сулфаматни соли);

**Клас II:** Вещества с химична структура, които са с по – висока степен на токсичност от веществата в клас I, но не съдържат структурни функционални групи, предполагащи силна първоначална проява на токсичност, каквато е характерна за тези от клас III. Тук се отнасят предимно вещества приемани с храната, като съединения с алкохолна, алдехидна или кетонна странична верига, киселини, естери, натрий, калий, калций, сулфонати, сулфамати, ациклени ацеталати или кеталати, както и моноциклоалканони или бициклени съединения с или без кето пръстен.

**Клас III:** Вещества с химична структура със силна първоначална проява на токсичност, съдържащи активни структурни функционални групи. Тук се отнасят някои бензенови производни, хетероциклени и алифатни вещества, съдържащи повече от три вида функционални групи.

Анализът по метода „дървото на решенията“ на Крамер<sup>2</sup> се състои от 33 въпроса съставени с оглед на тогавашните налични знания по отношение токсичността на веществата.

## Изводи на Научния комитет относно прилагането на ПТ – подхода (Приложение 1):

1. ПТ – подходът се прилага за вещества с позната химична структура, за които съществуват малко или липсват данни по отношение на тяхната токсичност. Подходът, свързан с определяне прага на токсичност (ПТ), е скрининг инструмент, разработен за оценка на съществуващи вещества с неизвестна токсичност, намиращи се в ниски стойности в храните и фуражите.
2. За прилагане на ПТ – подхода е важно да се направи оценка на експозицията. **Оценка на експозицията** е определяне на емисиите, пътищата на пренасяне и скоростта на движение на дадено вещество, трансформация или разграждане, с цел да се определят дозите (концентрациите), на чието въздействие хората са или могат да бъдат изложени.
3. Съществен компонент на ПТ – подхода е класификацията на веществата според тяхната структура. Най – широко използвана е класификационна схема описана от Крамер.
4. Научният комитет установява, че стойностите на ПТ от схемата на Крамер в клас II, получени от Мънро<sup>3</sup> и колектив се основават на токсикологични данни за много малко вещества. Затова се счита, че прагът на токсичност определен за клас II, не е добре подкрепен от наличната до момента база данни и прави заключение, че е необходим анализ с „дърво на решенията“.
5. След анализ на Научния комитет, NOELs по отношение на органофосфатните и карбаматните вещества е определена стойност на ПТ 18 мг/човек на ден, предложена първоначално от Крус<sup>4</sup>.
6. Премахването на органофосфатните и карбаматните вещества от клас III на Крамер ще окаже значително влияние върху стойността на ПТ за този клас. Научният комитет заключи, че разумната стойност на Крамер за Клас III е 90 мг/ден на човек.
7. Научният комитет счита, че с въвеждането на под категории на съществуващите класове на Крамер е възможно да се отклонят специфични характеристики за съответния клас от общия информационен блок на сегашното прилагане на ПТ подход.
8. След анализ на Научния комитет относно NOELs за репродуктивната токсичност на вещества (класифицирани, като такива съгласно законодателството на ЕС) се установява, че ПТ стойностите определени от класове I и III на Крамер се считат за достатъчно надежни по отношение на определянето на нежелани ефекти върху населението.
9. Що се отнася до вещества с ендокринна токсичност, Научният комитет прави следните заключения:
  - а. ПТ – подходът може да се приложи в случаите преди да се знае дали даденото вещество има ендокринна активност.
  - б. Ако има данни даващи основание да се смята, че дадено вещество има ендокринни нежелани ефекти, по – подходящо е да се изготви оценка на риска въз основа конвенционалните методи, вместо да се прилага ПТ – подхода.
  - в. В момента се разработва подход на равнище ЕС за определяне и оценка на нарушаващите ендокринните функции вещества.
  - г. Научният комитет препоръчва да се използва ПТ – подхода по отношение на неизследвани вещества.
10. За вещества имачи структура предопределяща генотоксични свойства, изчислената стойност на ПТ е 0,15 мг/човек на ден. Независимо, че постоянно базата данни се допълва с нови вещества, Научният комитет не смята, че стойността на ПТ за вещества със структурно изразена генотоксичност ще се промени значително.

11. Научният комитет обсъжда случаите на образуване на генотоксични метаболити, от изходни вещества. Стойността на ПТ е 0,15 мг/човек на ден за евентуално образуване на генотоксични метаболити. Научният комитет признава, че няма общо съгласие в момента за това как да се тълкуват резултатите от методите, използвани при изготвянето на прогнозите свързани с образуване на генотоксични метаболити, защото едно вещество би могло да образува много различни метаболити.

12. От историческа гледна точка първоначалния праг определен от FDA (Управление на храните и лекарствата / САЩ) е 1,5 мг/човек на ден. Той обаче рядко се прилага в ПТ – подхода.

13. За вещества от т. нар. „Негенотоксични канцерогени“, които не притежават характерна структура за генотоксичност се прилагат ПТ стойности, над 0,15 мг/човек на ден.

14. Научният комитет отбеляза, че в своята дейност EFSA използва два основни източника на данни (Базата данни по отношение на канцерогенната сила на веществата и тази на Мънро). Те са в основата на определените прагови стойности при хората и са до голяма степен представителни съгласно заключенията от проучване извършено от външен изпълнител по проект на EFSA, за повечето химични вещества, по отношение на структурните им характеристики и физико – химичните свойства. Това дава допълнителна сигурност в модела на ПТ – подхода.

15. Представени са редица предложения за коригиране стойностите на ПТ за вещества с химична структура за генотоксичност чието времетраене е по-кратко. Научният комитет не е уверен в приложимостта на тези предложения, затова препоръчва да бъде разгледан всеки конкретен случай индивидуално.

16. За прилагане на ПТ – подхода за цялото население, в това число бебета и деца, всички ПТ стойности следва да бъдат преизчислени, като се вземе в предвид теглото (табл.1).

Класове на Крамер	Съдържание по NOEL (мг/кг телесно тегло на ден)	Праг на експозицията при хората (мг/човек на ден)
I	3.0	1.8
II	0.91	0.54
III	0.15	0.09

Таблица. 1 Прагови стойности на токсичност при хората (Мънро и колектив, 1996).

17. Научният комитет разгледа възможността за прилагане на ПТ – подхода при бебета на възраст под 6 месеца, при които не всички процеси и функции свързани с ензимната и бъбречната активност са достатъчно добре развити. Токсикокинетичните разлики между бебетата, децата и възрастните варират от 2 до 5 пъти. Научният комитет прави заключение, че ПТ – подхода може да се прилага за оценка на експозициите при бебетата, но в случаите, когато очакваната експозиция е в диапазона от стойността на ПТ.

18. Необходимо е Научният комитет да прецени дали ПТ – подхода може да се прилага в случаите, когато става въпрос за дермален или инхалационен път на проникване. Заключениеето до което се стига е, че е необходима повече работа в тази област.

19. Научният комитет прави заключение, че направените прогнози по отношение образуването на метаболити не са от съществено значение. Въпреки това, съществуват ситуации, при които това би било полезно, както е случая с ароматизантите, които са тясно структурно свързани вещества.

20. ПТ – подхода не трябва да се прилага за следните (категории) вещества:

а. с висок потенциал на канцерогенност (напр. афлатоксини, нитро или N – нитрозни съединения, бензидинови и хидразинови съединения);

б. неорганични вещества – защото не са включени в базата данни на Крамер, както и в тази за токсичността на Мънро;

в. метали и органометални съединения – тежките метали имат способността да се биоакмулират, затова не е подходящ ПТ – подхода;

г. белтъчни молекули – изключват се поради вероятност от алергизиращо действие при много ниски експозиции;

д. стероиди;

е. веществата с висок потенциал на биоакмулиране (от групата на наноматериалите);

ж. радиоактивни вещества – изключват се поради механизмите произтичащи от радиоактивните им свойства;

з. смеси на вещества съдържащи неизвестни химически структури – поради нееднородния им състав.

22. При използването на ПТ – подхода е важно за двете страни (оценяващи риска и управляващи риска) да имат предвид, че това е инструмент за контрол на база вероятности, поради тази причина не предлага пълна сигурност. Произходът на различните ПТ стойности се основава на честотни разпределения, които са били предложени чрез симулативен модел.

23. Научният комитет счита, че ПТ – подхода може да се използва в дейността на EFSA както следва:

а. Да се прилага във всяка област на оценка на риска на химични вещества, за които експозицията при хората е ниска. За вещества за които законодателството на ЕС изисква подаване на данни за токсичност, ПТ – подхода няма да се прилага.

б. В рамките на EFSA, Научният комитет препоръчва ПТ – подхода да се използва за оценка на примеси, вторични метаболити, и за замърсители с ниски нива в храни, за които има малко или липсват токсикологични данни.

в. Прилагане на ПТ – подхода в дейността на EFSA, извън посочените по – горе случаи: Подобно приложение в определени области в дейността на EFSA е необходимо да се разглежда всеки конкретен случай, след консултация с управляващите риска.

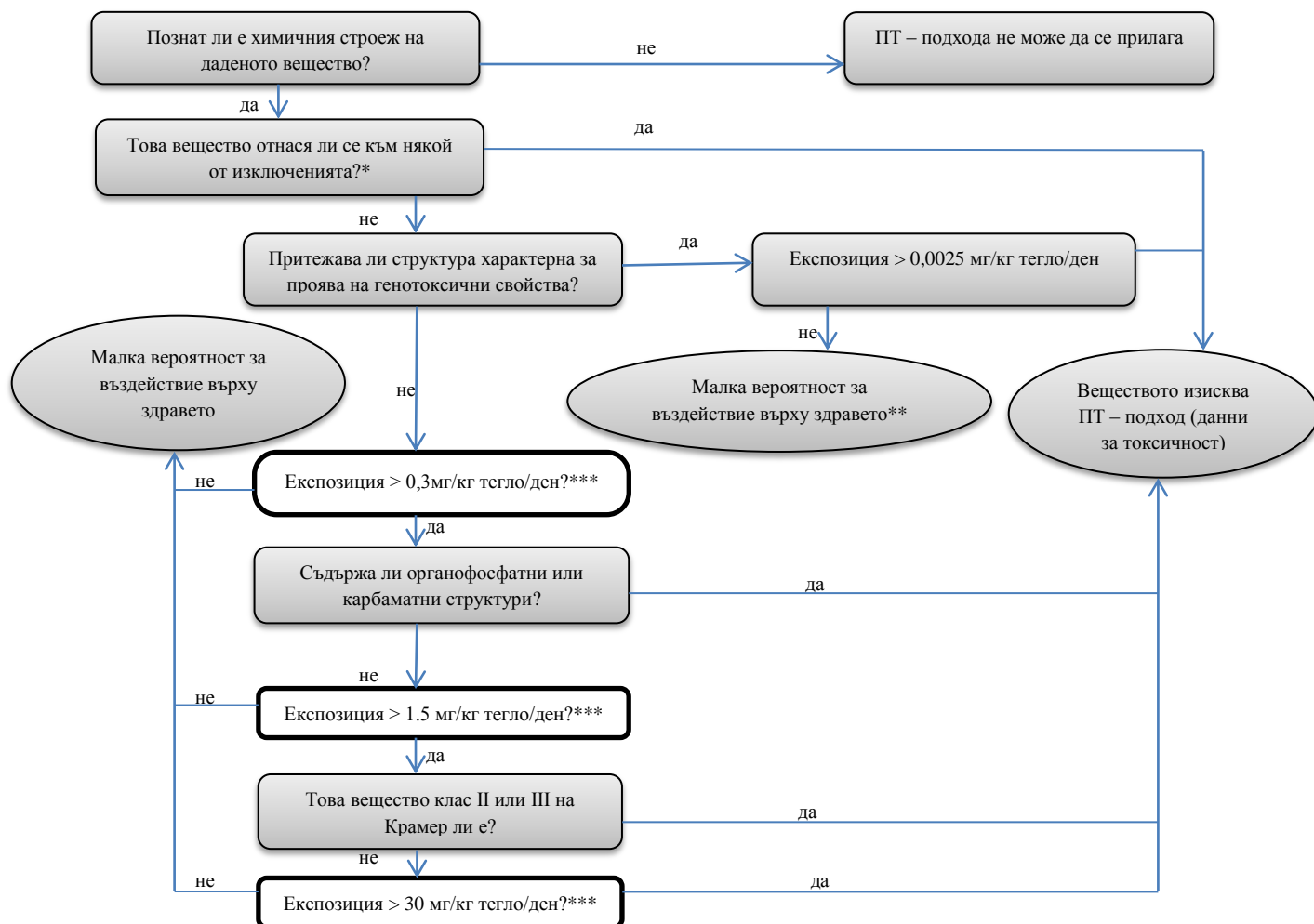
г. Научният комитет признава, че е необходимо известно адаптиране към съответните области при прилагане на ПТ – подхода в дейността на различните панели на EFSA.

## **Литература:**

1. Frawley, JP, 1967. Scientific evidence and common sense as a basis for food packaging regulations. *Food and Cosmetics Toxicology* 5: 293-308.
2. Cramer G M, Ford R A, Hall R L, 1978. Estimation of toxic hazard - a decision tree approach. *Food and Cosmetic Toxicology* 16: 255-276.
3. Munro IC, 1990. Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 12: 2-12.
4. Kroes R, Galli C, Munro I, Schilter B, Tran L -A, Walker R, Wurtzen G, 2000. Threshold of toxicological Concern for chemical substances present in the diet: a practical tool for assessing the need for toxicity testing. *Food and Chemical Toxicology* 38: 255-312.

## Приложение 1

### Обща схема за прилагане на ПТ – подход



\* Изключения на категории с висок потенциал на канцерогенност: афлатоксини, нитро или N-нитрозни съединения, бензидинови и хидразинови съединения, неорганични вещества, метали и органометални съединения, белтъчини молекули, стероиди, вещества с висок потенциал на биоакмулиране (от групата на наноматериалите), радиоактивни вещества, смеси на вещества съдържащи неизвестни химични структури.

\*\* ПТ се прилага ако експозицията на деца на възраст под 6 месеца е в обхвата на ПТ.

\*\*\*В случай, когато експозицията е краткотрайна.

**ИЗГОТВИЛ: ПЕТЯ БЛАЖЕВА**  
Център за оценка на риска към БАБХ