



Оценка риска здоровью населения при комплексном поступлении парабенов в организм

Петрова Светлана Юрьевна – старший научный сотрудник
лаборатории профилактической и экологической токсикологии,
кандидат медицинских наук, НПЦ гигиены, г. Минск,
Республика Беларусь

Соавторы: Гомолко Т.Н., Борис О.А., Клочкова О.П.

Республиканское унитарное предприятие
«Научно-практический центр гигиены»
Министерства здравоохранения Республики
Беларусь

220012, г. Минск, ул. Академическая, 8
тел. (+375 17) 3477370 e-mail: toxlab@mail.ru



ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРАБЕНОВ

- Парабены - сложные эфиры 4-гидроксibenзойной кислоты (4-ГБА)
- (4-ГБА), обладают свойствами антимикробных консервантов и широко используются в пищевых, фармацевтических и косметических продуктах
- опасность для беременных, поскольку излишний по своему действию похожи на эстрогены, что представляет эстроген может вызвать патологию репродуктивной функции плода у женщин репродуктивного возраста
- В настоящее время в странах Европы, в США и Японии метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, изобутилпарабен, изопропилпарабен, бензилпарабен и их натриевые соли разрешены к применению в составе фармацевтических и косметических препаратов и продуктов питания и считаются безопасными до 0,8 % в суммарной концентрации, до 0,4 % в индивидуальной концентрации (в косметических и фармацевтических продуктах). На таможенной территории ЕАЭС допустимое содержание парабенов в косметической продукции составляет 0,4 % и для смеси эфиров 0,8 %



ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПАРАБЕНОВ

- В соответствии с требованиями технического регламента Таможенного союза «Требования безопасности пищевых добавок, ароматизаторов и технологических вспомогательных средств» (ТР ТС 029/2012) [19], к парабенам, разрешенным для использования в пищевой продукции относятся: пара-оксибензойной кислоты метиловый эфир (E218), пара-оксибензойной кислоты метиловый эфир, натриевая соль (E219), пара-оксибензойной кислоты этиловый эфир (E214), пара-оксибензойной кислоты этиловый эфир, натриевая соль (E215).
- Согласно ТР ТС 029/2012 (приложение 8), парабены (пищевые добавки E214, E215, E218, E219) допускаются к применению в следующей пищевой продукции: желе, покрывающие мясные продукты, паштеты, сухие завтраки на основе злаковых и картофеля, покрытые орехами, сахаристые кондитерские изделия, конфеты, шоколад с начинкой, вяленые мясные продукты (поверхностная обработка). Максимально допустимый уровень содержания парабенов в желе, покрывающие мясные продукты, паштетах составляет 1 г/кг, сухих завтраках на основе злаковых и картофеля, покрытые орехами в сахаристых кондитерских изделиях: конфетах, шоколаде с начинкой составляет 300 мг/кг, в вяленой мясной продукции (поверхностная обработка) применяются в соответствии с технической документацией



ПАРАБЕНЫ И ЗДОРОВЬЕ

- Согласно директиве EN № 1333-2008 • максимально допустимый уровень содержания пищевых добавок: E214, E215, E218, E219 [21] составляет: в обработанных орехах, декоративные покрытия и начинки, кроме фруктовых начинок, кондитерских изделиях, готовых закусках на основе хлопьев, картофеля, муки и крахмала в количестве – 300 мг/кг, железные покрытия для мясной продукции 1 000 мг/кг, в пищевых добавках, включая носители в ферментах не более 2000 мг/кг.
- Вместе с тем по выросло в 1,7 раза по сравнению с 1981 годом. Парабены обнаружены примерно в 80 % продукции личной гигиены
- последним данным (US Food and Drug Administration) количество использования парабенов в производстве косметических уходовых средств в мире

Данные исследований показывают, что парабены могут оказывать цитотоксический и канцерогенный эффект на ткани организма человека [1]. При накоплении в организме парабены могут влиять на гормональное равновесие и увеличивать риск рака молочной железы, яичников, матки, а также рака семенников у мужчин. Особенно акцентируется эта опасность после того, как парабены были обнаружены в высокой концентрации в раковых опухолях груди. Парабены способны усиливать негативное влияние солнца: исследования показали, что метилпарабен, нанесенный на кожу, взаимодействует с ультрафиолетом и ведет к ускорению процессов старения кожи и даже повреждению ДНК. При наружном использовании метил- и пропилпарабены способны вызывать аллергические контактные дерматиты, кожные раздражения. Парабены по своему действию похожи на эстрогены, то есть обладают лёгким эстрогенным действием, что представляет опасность для беременных, поскольку излишний эстроген может вызвать патологию репродуктивной функции плода у женщин репродуктивного возраста



АКТУАЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УТВЕРЖДАЮ
Заместитель Министра –
Главный государственный
санитарный
врач Республики Беларусь



А. А. Тарасенко

«17» декабря 2021 г.

Регистрационный № 004-0621

**МЕТОД ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ
НАСЕЛЕНИЯ ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ПОСТУПЛЕНИИ
ПАРАБЕНОВ В ОРГАНИЗМ**

инструкция по применению

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

АВТОРЫ: к.м.н. Ильюкова И.И., к.м.н. Петрова С.Ю., Гомолко Т.Н.,
Борис О.А.

Минск, 2021

Отсутствие в РБ метода расчета риска при комплексном (пероральном и трансдермальном) пути поступления парабенов в организм человека, что не позволяло оценить риск воздействия парабенов на организм человека при комплексном поступлении. В этой связи разработка метода расчета риска при комплексном (пероральном и трансдермальном) пути поступления парабенов в организм человека являлась актуальной задачей



ОБЩИЕ ПОЛОЖЕНИЯ

- Метод основан на анализе токсикологической характеристики парабенов, входящих в состав косметической и пищевой продукции, расчете дозы системного воздействия с последующей оценкой риска здоровью при комплексном поступлении парабенов в организм человека.
- Оценка риска здоровью человека от парабенов включает в себя: анализ токсикологической характеристики парабенов, расчет коэффициента безопасности и интерпретацию полученных данных.
- Информация о токсикологической характеристике парабенов может быть получена путем исследований на экспериментальных животных *in vivo*, либо путем использования сведений из национальных и авторитетных международных баз данных.
- Основные и дополнительные информационные источники национальных и авторитетных международных баз данных приведены в приложении к Инструкции.



ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ПАРАБЕНОВ В ОРГАНИЗМ

- Трансдермальное поступление парабенов в организм человека обусловлено применением косметической продукции, в состав которой входят данные соединения.
- Оценка воздействия (экспозиции) проводится для каждого парабена с учетом:
 - типа косметической продукции;
 - способа применения косметической продукции;
 - концентрации парабенов в продукции;
 - наносимого количества косметической продукции;
 - длительности контакта косметической продукции с организмом;
 - пути воздействия косметической продукции на организм;
 - частоты использования косметической продукции;
 - площади, на которую наносится косметическая продукция;
 - целевой группы потребителей.



ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ПАРАБЕНОВ В ОРГАНИЗМ

- Доза системного воздействия косметической продукции с учетом концентрации парабена, его дермальной абсорбции и средней массы воздействия при трансдермальном пути поступления ($SED_{д}$) рассчитывается как суточное воздействие тела человека.

- $SED_{д}$ вычисляют по формуле :

$$SED_{д} = \sum_{i=1}^N \frac{A_i \times C_i}{100} \times \frac{DA_p}{100},$$

- где $SED_{д}$ (мг/кг массы тела сутки) – доза системного воздействия при трансдермальном пути поступления;
- A (мг/кг массы тела в сутки) – ежедневное воздействие косметической продукции на кг массы тела, рассчитывается на основании количества используемой i -й продукции, частоты нанесения, приведенное в приложении 2 к настоящей Инструкции;
- C (%) – концентрация парабена в составе наносимой i -й косметической продукции;
- DA_p (%) – дермальная абсорбция, указанная в процентах от исследуемой дозы, которая используется в реальных условиях;
- N – общее количество всей косметической продукции, которое может применяться ежедневно.
- **При расчете коэффициента безопасности ($КБ_{д}$) для взрослого населения для парабенов принимается во внимание общее значение ежедневного воздействия для всех типов косметической продукции, которые один взрослый человек может ежедневно наносить на кожу (приложение 3 к настоящей Инструкции).**



РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ТРАНСДЕРМАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ПАРАБЕНОВ В ОРГАНИЗМ

- Расчет коэффициента безопасности (КБд) при воздействии через кожу производится по формуле:

- $$КБд = \frac{SED_{д}}{ADI}$$

- где ADI – допустимое суточное потребление, (мг/кг массы тела в сутки).

- ,

Расчет ADI на основании NOAEL производится по формуле:

- $$ADI = \frac{NOAEL}{UF}$$

- где UF (Uncertainty factor) – фактор неопределенности.
- Фактор неопределенности применяется для обеспечения адекватного предела безопасности для потребителя с учетом межвидовой и внутривидовой чувствительности.



ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ПАРАБЕНОВ В ОРГАНИЗМ

- Пероральное поступление парабиенов в организм человека обусловлено пищевой и косметической продукцией, в состав которой входят парабиены.
- Доза системного воздействия с пищевой продукцией ($SED_{\text{пп}}$) рассчитывается как суточное поступление с пищевой продукцией с учетом концентрации парабиена в продукции и средней массы тела человека в сутки.

$$SED_{\text{пп}} = \sum_{i=1}^N \frac{A_i \times C_i}{BW},$$

- где $SED_{\text{пп}}$ (мг/кг массы тела в сутки) – доза системного воздействия при пероральном пути поступления с пищевой продукцией;
- C (мг/кг) – содержание парабиена в i -й пищевой продукции;
- M (кг/сут) – потребление i -й продукции ;
- N – общее количество продуктов ежедневного рациона, в состав которых входят парабиены.
- BW – масса тела человека, кг (рекомендуемое стандартное значение для взрослого человека – 70 кг).
- где $SED_{\text{пп}}$ (мг/кг массы тела в сутки) – доза системного воздействия при пероральном пути поступления с пищевой продукцией;
- C (мг/кг) – содержание парабиена в i -й пищевой продукции;
- M (кг/сут) – потребление i -й продукции ;
- N – общее количество продуктов ежедневного рациона, в состав которых входят парабиены.
- BW – масса тела человека, кг (рекомендуемое стандартное значение для взрослого человека – 70 кг).



ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ЧЕЛОВЕКА ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ПАРАБЕНОВ В ОРГАНИЗМ

- Доза системного воздействия с косметической продукцией ($SED_{ПК}$) рассчитывается как суточное поступление с косметической продукцией с учетом концентрации парабена в косметической продукции и средней массы тела человека в сутки.

$$SED_{ПК} = \sum_{i=1}^N \frac{A_i \times C_i}{100},$$

- где $SED_{ПК}$ (мг/кг массы тела в сутки) - доза системного воздействия при пероральном пути поступления с косметической продукцией;
- A (мг/кг массы тела в сутки) – ежедневное воздействие косметической продукции на кг массы тела, рассчитывается на основании количества используемой i -й продукции, способа применения, приведенное в приложении 2 к настоящей Инструкции;
- C (%) – концентрация парабена в составе наносимой i -й косметической продукции.



РАСЧЕТ КОЭФФИЦИЕНТА БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ПУТИ ПОСТУПЛЕНИЯ ПАРАБЕНОВ В ОРГАНИЗМ

Расчет коэффициента безопасности ($КБ_{пп}$) при пероральном поступлении с пищевой продукцией производится по формуле

$$КБ_{пп} = \frac{SED_{пп}}{ADI}$$

Расчет коэффициента безопасности ($КБ_{пк}$) при пероральном поступлении с косметической продукцией производится по формуле :

$$КБ_{пк} = \frac{SED_{пк}}{ADI}$$

Расчет коэффициента безопасности ($КБ_{п}$) при пероральном поступлении с косметической и пищевой продукцией производится по формуле :

$$КБ_{п} = КБ_{пп} + КБ_{пк}$$



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Если в качестве консерванта в косметической и пищевой продукции используется индивидуальный парабен (метилпарабен, этилпарабен, пропилпарабен, бутилпарабен, бензилпарабен, изобутилпарабен и др.), оценка риска здоровью человека проводится по величине суммарного коэффициента безопасности ($КБ_{\text{сумм}}$) при трансдермальном ($КБ_{\text{д}}$) и пероральном ($КБ_{\text{п}}$) поступлении в организм по формуле:

$$КБ_{\text{сумм}} = КБ_{\text{д}} + КБ_{\text{п}}$$

Если в качестве консервантов используется смесь парабенов оценка риска здоровью человека проводится по величине общего коэффициента безопасности ($КБ_{\text{общ}}$) для всех используемых парабенов путем суммирования отдельных суммарных коэффициентов безопасности $КБ_{\text{сумм}a,b,c,d,\dots,j}$ каждого парабена по формуле :

$$КБ_{\text{общ}} = КБ_{\text{сумм}a} + КБ_{\text{сумм}b} + КБ_{\text{сумм}c} + КБ_{\text{сумм}d} + КБ_{\text{сумм}\dots}$$



ИНТЕРПРЕТАЦИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ

Допустимым считается риск комплексного поступления индивидуального парабена в организм при $KB_{\text{сумм}} \leq 1,0$.

Допустимым считается риск комплексного поступления смеси парабенов в организм при $KB_{\text{общ}} \leq 1,0$.

Если $KB_{\text{сумм}}$ или $KB_{\text{общ}}$ превышает 1,0, то такое воздействие характеризуется как недопустимое