



С.В. Овсиенко 
Н.Е. Кузьмина 
В.М. Шукин 
Е.А. Хорольская 

Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и его применение к семенам тыквы

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8, стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

✉ Шукин Виктор Михайлович; schukin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Нативные продукты на основе лекарственного растительного сырья (НЛРП) относятся к лекарственным растительным препаратам. Характерная особенность НЛРП – полный переход в их состав контаминантов, содержащихся в исходном сырье, и сопоставимость терапевтических доз с суточными дозами потребления многих пищевых продуктов. **Цель работы:** на основе методологии анализа рисков для здоровья населения разработать подход к оценке содержания элементных контаминантов в НЛРП и продемонстрировать его на примере нормирования примесей в семенах тыквы. **Материалы и методы:** проанализированы отечественные и международные нормативные документы, регламентирующие контроль содержания элементных контаминантов в лекарственных препаратах и пищевых продуктах, а также данные литературы об аккумулятивной способности семян тыквы. Для вычисления допустимых концентраций, коэффициентов опасности и факторов канцерогенного потенциала использованы принятые в международной практике критерии оценки риска. **Результаты:** определены элементные контаминанты, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска потребления НЛРП (As, Cd, Co, Cr, Pb, Hg, Ni, V). Рассчитаны предельно допустимые концентрации этих элементов для терапевтической дозы семян тыквы. Для эссенциальных (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn), условно эссенциальных (As, Ni, V) и токсичных (Al, Cd, Hg, Pb, Sr, Tl) элементов рассчитаны коэффициенты опасности при потреблении терапевтической дозы семян тыквы. Для As, Cd, Cr, Pb рассчитаны индивидуальные канцерогенные риски. **Выводы:** суммарное воздействие изученных элементов на здоровье человека при потреблении терапевтической дозы семян тыквы является допустимым и не вызывает риск развития неканцерогенных эффектов. Содержание каждого из канцерогенных элементов в семенах тыквы соответствует предельно допустимому уровню индивидуального канцерогенного риска. Данные уровни риска подлежат постоянному контролю. Полученные результаты можно использовать при разработке проекта фармакопейной статьи «Тыквы семена».

Ключевые слова: нативные продукты на основе лекарственного растительного сырья; элементные контаминанты; неканцерогенный риск; коэффициент опасности; индивидуальный канцерогенный риск; фактор канцерогенного потенциала; семена тыквы

Для цитирования: Овсиенко С.В., Кузьмина Н.Е., Шукин В.М., Хорольская Е.А. Разработка комплексного подхода к оценке содержания элементных контаминантов в нативных продуктах на основе лекарственного растительного сырья и применение его к семенам тыквы. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160>

S.V. Ovsienko 
N.E. Kuz'mina 
V.M. Shchukin 
E.A. Khorolskaya 

Development of a Comprehensive Approach to Assessing the Content of Elemental Contaminants in Native Herbal Medicinal Products, Using Pumpkin Seeds as a Case Study

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

✉ Victor M. Shchukin; schukin@expmed.ru

ABSTRACT

Native herbal medicinal products (NHMPs) are medicinal products derived from plant raw materials. NHMPs are characterised by a complete transfer of contaminants from raw materials to finished products and comparability of therapeutic doses to daily consumption of many foods. **The aim of the study** was to develop an approach to assessing the content of elemental contaminants in NHMPs, based on public health risk assessment methods, and exemplify its use by applying it to pumpkin seeds. **Materials and methods:** the study analysed national and international regulatory documents governing the control of elemental contaminants in medicinal products and food, as well as literature on the ability of pumpkin seeds to accumulate such contaminants. In order to determine permitted concentrations, hazard quotients and cancer slope factors, the authors used internationally accepted risk assessment criteria. **Results:** the study identified the elemental contaminants to be controlled during risk assessment of NHMPs (i.e., As, Cd, Co, Cr, Pb, Hg, Ni, and V). The authors calculated permitted concentrations of the elements for a therapeutic dose of pumpkin seeds; hazard quotients for the essential (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn), probably essential (As, Ni, V) and toxic (Al, Cd, Hg, Pb, Sr, Tl) elements consumed with the dose; and individual cancer risks associated with As, Cd, Cr, Pb. **Conclusions:** the total health impact of the studied elements in a therapeutic dose of pumpkin seeds is permissible, and there is no risk of non-carcinogenic effects. The content of each carcinogenic element in pumpkin seeds corresponds to the acceptable level of maximum individual cancer risk. These risk levels are to be controlled at all times. The results of this study may support the development of a compendial monograph on pumpkin seeds.

Key words: native herbal medicinal products; elemental contaminants; non-carcinogenic risk; hazard quotient; individual cancer risk; cancer slope factor; pumpkin seeds

For citation: Ovsienko S.V., Kuz'mina N.E., Shchukin V.M., Khorolskaya E.A. Development of a comprehensive approach to assessing the content of elemental contaminants in native herbal medicinal products, using pumpkin seeds as a case study. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(2):149–160. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-2-149-160>

Введение

Широта применения лекарственных растительных препаратов (ЛРП) обусловлена спецификой их комплексного воздействия на организм человека при отсутствии выраженных побочных эффектов, что имеет особое значение в терапии хронических заболеваний. Интерес к ЛРП сопровождается увеличением требований к их безопасности, так как большинство препаратов, производимых из лекарственного растительного сырья (ЛРС), относится к категории безрецептурных.

Ряд препаратов растительного происхождения (настои, отвары, экстракты, настойки, эликсиры

и эфирные масла) характеризуются тем, что лишь часть контаминантов, присутствующих в исходном ЛРС, переходит в готовый продукт при растворении в соответствующем экстрагенте (воде, спирте, масле). Особую категорию ЛРП составляют нативные продукты на основе ЛРС или нативные лекарственные растительные препараты (НЛРП). Характерная особенность НЛРП заключается в том, что они не содержат никаких вспомогательных веществ. В их состав входит исключительно ЛРС, которое употребляется без какой-либо предварительной экстракции. Как следствие, все контаминанты,

присутствующие в ЛРС, полностью потребляются с нативным продуктом при его приеме внутрь. Свойство контаминантов переходить в полном объеме из исходного сырья в готовую лекарственную форму характерно для лекарственных средств синтетического происхождения, а не для ЛРП, поэтому при контроле качества НЛРП необходимо руководствоваться требованиями, предъявляемыми как к ЛРП, так и к лекарственным средствам синтетического происхождения.

Одним из основных показателей безопасности лекарственных препаратов (как синтетического, так и растительного происхождения) является содержание в них тяжелых металлов и металлоидов (ТМ), которое строго нормируется. Традиционно в отечественной нормативной документации критерием оценки загрязнения лекарственных препаратов ТМ является сравнение их реальных концентраций с предельно допустимыми концентрациями (ПДК) (принцип безвредности). Однако в настоящее время в процессе гармонизации отечественных и зарубежных принципов нормирования качества лекарственных средств наблюдается тенденция перехода от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малой вероятности возникновения негативных эффектов¹. Следствием изменения принципа нормирования содержания ТМ в лекарственных препаратах является переход от ПДК контаминантов (как правило, общего для всех лекарственных препаратов) к его предельно допустимой суточной концентрации, которая является индивидуальной для каждого лекарственного препарата.

Семена тыквы (*Cucurbitae semina*) являются одним из наиболее распространенных в России представителей НЛРП и характеризуются широким спектром биологической активности. Они обладают антигельминтным² [1], антидиабетическим [2], противораковым [3, 4], антибактериальным [5, 6], противогрибковым [7], противовоспалительным, ранозаживляющим [8] и противоязвенным действием [9], а также характеризуются гипохолестеринемическим и антиоксидантным потенциалом [10–12]. Кроме того, семена тыквы рекомендуют использовать в качестве БАД, так как они содержат эссенциальные элементы, токоферолы, фосфолипиды, стерины, фосфатиды, флавоноиды, витамины

V₁, V₂, С, Р, РР, F, пальмитиновую, стеариновую, олеиновую, линолевую, линоленовую и арахидоновую кислоты [13–17].

Цель работы – на основе методологии анализа рисков для здоровья населения разработать комплексный подход к оценке содержания элементных контаминантов в нативных лекарственных растительных препаратах и продемонстрировать его на примере нормирования примесей в семенах тыквы.

Материалы и методы

В работе использован информационно-аналитический метод исследования с применением принятых в международной практике критериев оценки рисков для здоровья населения при определении безопасности продукции. Проанализированы нормативные документы Международного совета по гармонизации технических требований к лекарственным средствам для медицинского применения (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use, ICH), Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Агентства по охране окружающей среды США (United States Environmental Protection Agency, EPA), Комитета по лекарственным растительным препаратам (Committee on Herbal Medicinal Products, HMPC), руководства, утвержденные Министерством здравоохранения Российской Федерации, а также источники литературы, содержащие информацию, полученную спектральными методами элементного анализа, о количестве элементных контаминантов, накапливающихся в семенах тыквы и данные о суточной дозе потребления данного НЛРП. Для обработки данных литературы использованы методы математической статистики. Оценка риска развития неканцерогенных и канцерогенных эффектов проводилась согласно Руководству по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду³.

Результаты и обсуждение

В рамках риск-ориентированной стратегии контроля элементных контаминантов в лекарственном препарате (в том числе в ЛРП) реальную концентрацию элементной примеси

¹ WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization; 2007.

² Данилевская НВ, Дельцов АА. Основы фармакогнозии. Лекарственное сырье растительного и животного происхождения. Учебное пособие. М.: Научная библиотека; 2014.

³ P 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

сравнивают с предельно допустимой дозой этой примеси, потребляемой вместе с лекарственными средствами в течение суток (permitted daily exposure, PDE)⁴. Принято считать, что установленные значения PDE позволяют обеспечить безопасность лекарственной терапии для всех популяций пациентов. Общие критерии выбора элементных контаминантов, подлежащих контролю при оценке риска, установлены в соответствии с нормативной документацией ICH⁵, согласно которой элементные примеси делят на три класса на основании их токсичности (значения PDE) и вероятности наличия в лекарственном препарате:

- класс 1 – элементы, которые являются токсикантами для человека и имеют ограниченное применение или вовсе не используются в производстве лекарственных средств. К этому классу относятся As, Cd, Hg и Pb. Содержание этих элементов подлежит контролю независимо от путей введения лекарственного препарата в организм;
- класс 2 – элементы, содержание которых в организме зависит от пути введения лекарственного препарата. Элементы класса 2 могут быть отнесены к одному из подклассов 2A и 2B на основании их относительной вероятности нахождения в лекарственном препарате. Вероятность нахождения в лекарственном препарате элементов класса 2A (Co, Ni и V) относительно высока, поэтому требуется оценка риска для всех потенциальных источников элементных примесей и путей введения препарата. Элементы класса 2B имеют меньшую распространенность, и, следовательно, вероятность их нахождения в лекарственном препарате ниже, чем у элементов класса 2A. Элементы класса 2B включают в оценку рисков только в том случае, когда они целенаправленно добавляются в процессе производства лекарственных веществ, вспомогательных веществ или других компонентов лекарственного препарата. К элементам класса 2B относятся Ag, Au, Ir, Os, Pd, Pt, Rh, Ru, Se и Tl;
- класс 3 – элементы, которые обладают относительно низкой токсичностью при пероральном пути введения (PDE, как правило, выше 500 мкг/сут), но могут требовать рассмотрения при оценке рисков для ингаляционного и парентерального

путей введения препарата. В случае перорального пути введения, если только эти элементы не добавляются целенаправленно, их не рассматривают при оценке риска. Содержание элементов класса 3 в препаратах, применяемых парентерально или ингаляционно, необходимо оценивать, если путь-специфичная PDE не превышает 500 мкг/сут. Элементы этого класса включают Ba, Cr, Cu, Li, Mo, Sb и Sn;

- другие элементы – это элементы, для которых ввиду их низкой естественной токсичности и (или) различий в региональных правилах контроля этих элементов значения PDE не были установлены. К данному классу относятся Al, B, Ca, Fe, K, Mg, Mn, Na, W и Zn.

В соответствии с рекомендациями ICH⁶ при пероральном пути введения оценка риска применения лекарственного средства должна включать определение содержания в нем элементных примесей классов 1 и 2A, при парентеральном и ингаляционном путях введения – примесей классов 1, 2A и 3. Следовательно, перечень элементов, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска перорально принимаемых лекарственных препаратов, включает в себя Cd, Pb, As, Hg, Co, V, Ni. Однако в указанном документе подчеркивается, что при оценке риска необходимо учитывать естественную встречаемость элементов и предыдущие знания о диапазонах концентраций элементных примесей в препарате. Согласно требованиям ВОЗ⁷ при оценке качества ЛРП к категории токсичных и опасных элементов ЛРП относят Pb, Cd, As, Hg, Cr. Таким образом, в соответствии с требованиями нормативных документов ICH и ВОЗ перечень элементов, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска потребления пероральных НЛРП, включает в себя As, Cd, Co, Cr, Pb, Hg, Ni, V.

Каждый лекарственный препарат характеризуется своей суточной терапевтической дозой, поэтому в качестве инструмента оценки содержания элементных примесей в конкретном лекарственном препарате принято величины PDE преобразовывать в предельно допустимые концентрации элементной примеси (permitted daily concentration, PDC), поступающей в организм в течение суток⁸, по формуле (1):

⁴ Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2022.

⁵ Там же.

⁶ Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

⁷ WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization; 2007.

⁸ Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

$$PDC \text{ (мкг/г)} = \frac{PDE \text{ (мкг/сут)}}{\text{суточная доза препарата (г/сут)}} \cdot (1)$$

В литературе приведены значения рекомендуемых суточных доз потребления семян тыквы в интервале 10–30 г⁹ [18]. Среднее значение составляет 20 г, поэтому эту величину мы использовали при расчете значений PDC. PDE¹⁰ элементов, содержание которых необходимо контролировать при оценке риска потребления пероральных НЛРП, и соответствующие PDC для семян тыквы представлены в таблице 1. Следует отметить, что рекомендованные ICH значения PDE при пероральном приеме для As, Pb, Cd, Cr, Hg отличаются от значений, принятых Национальным санитарным фондом США (National Sanitation Foundation, NSF) для пищевых добавок (10; 20; 6; 20 и 20 мг/сут для As, Pb, Cd, Cr, Hg соответственно)¹¹.

В качестве меры значимости наблюдаемого содержания элементной примеси в лекарственном препарате ICH определил контрольный порог, равный 30% от установленной PDE. Контрольный порог рекомендуется использовать для определения необходимости проведения дополнительного контроля.

Одним из важнейших этапов исследования риска для здоровья является оценка экспозиции (воздействия) контаминантов. Экспозиция характеризует контакт организма с химическим агентом¹². Как правило, оценку экспозиции осуществляют в отношении контаминантов,

поступающих в организм из окружающей среды и продуктов питания. Так как терапевтическая доза НЛРП существенно превышает терапевтическую дозу большинства лекарственных препаратов (не более 10 г¹³) и сопоставима с суточной дозой потребления некоторых пищевых продуктов (табл. 2), целесообразно применять к НЛРП критерии оценки риска воздействия на организм химических контаминантов пищевых продуктов.

Принято разделять неканцерогенный и канцерогенный риски. При оценке риска развития неканцерогенных эффектов исходят из предположения о наличии порога вредного воздействия примеси на организм, при приеме ниже которого токсические эффекты не развиваются. За референтные (безопасные) дозы воздействия принимают такие дозы химических веществ, воздействие которых на организм, включая представителей чувствительных подгрупп в популяции, не вызовет каких бы то ни было токсических эффектов. Неканцерогенный риск оценивают путем расчета коэффициента опасности (HQ), который представляет собой отношение воздействующей дозы химического вещества к его безопасному (референтному) уровню воздействия. Оценку величины HQ проводят как по центильной тенденции экспозиции (с учетом средней или медианной дозы в зависимости от характера распределения концентраций контаминантов в пищевых продуктах), так и по верхней границе экспозиции (с учетом 90-го

Таблица 1. Значения суточных предельно допустимых доз (PDE) и предельно допустимых концентраций элементной примеси (PDC) для контролируемых элементных контаминантов в семенах тыквы при пероральном приеме

Table 1. Oral permitted daily exposures (PDEs) and permitted daily concentrations (PDCs) for the controlled elemental contaminants in pumpkin seeds

Элемент <i>Element</i>	PDE*, мкг/сут <i>PDE*, µg/day</i>	PDC, мкг/г <i>PDC, µg/g</i>	Элемент <i>Element</i>	PDE*, мкг/сут <i>PDE*, µg/day</i>	PDC, мкг/г <i>PDC, µg/g</i>
As	15	0,75	Co	50	2,5
Pb	5	0,25	V	100	5
Cd	5	0,25	Ni	200	10
Hg	30	1,5	Cr	11000	550

* Согласно Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

* According to Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

⁹ British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. British Herbal Medicine Association; 2006. WHO Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2009.

Assessment report on *Cucurbita pepo* L., semen. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC). European Medicines Agency; 2012.

¹⁰ Voluntary certification scheme for AYUSH products. Certification criteria https://www.qcin.org/documents/Certification_Scheme_AYUSH/

¹¹ WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization. 2007.

¹² Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

¹³ Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

Таблица 2. Сравнение доз потребления нативных лекарственных растительных препаратов (НЛРП) и пищевых продуктов**Table 2.** Comparison of daily intakes of native herbal medicinal products and foods

НЛРП <i>Native herbal medicinal products</i>		Пищевые продукты <i>Food products</i>	
Наименование <i>Name</i>	Терапевтическая доза, г/сут <i>Therapeutic dose, g/day</i>	Наименование <i>Name</i>	Среднесуточная доза потребления, г/сут ¹⁴ <i>Average daily intake, g/day¹⁴</i>
Семена миндаля <i>Almond seeds</i>	30–50 [19]	Масло растительное и другие жиры <i>Vegetable oils and other fats</i>	23,8
Семена тыквы <i>Pumpkin seeds</i>	10–30 ¹⁵	Колбасы <i>Luncheon meats</i>	22,5
Семена льна <i>Flax seeds</i>	30 [20]	Кисломолочные продукты <i>Dairy products</i>	21,6
Слоевница ламинарии <i>Kelp thalli</i>	14 ¹⁶	Хлебобулочные изделия <i>Bakery products</i>	11,8

процентиля этого распределения). Величину HQ рассчитывают по формуле¹⁷:

$$HQ = ADD / RfD, \quad (2)$$

где ADD – среднесуточная доза потребления элементной примеси, мг/кг/сут; RfD – референтная доза, мг/кг/сут.

Величину ADD рассчитывают по формуле:

$$ADD = C \times IR / BW, \quad (3)$$

где C – концентрация исследуемой элементной примеси в потребляемом продукте, мг/кг; IR – среднесуточное потребление продукта, кг/сут; BW – среднее значение массы тела человека, кг.

Для лекарственных препаратов за величину IR будем принимать терапевтическую дозу (0,02 кг для семян тыквы). Согласно требованиям отечественной нормативной документации¹⁸ для расчетов при оценке риска воздействия химических загрязнителей среднюю массу тела человека принято считать равной 70 кг.

Значения референтных доз химических веществ, включая элементы, представлены в интегрированной системе информации о рисках EPA¹⁹ и в отечественном Руководстве по оценке

риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду²⁰.

Для оценки суммарного воздействия элементных загрязнителей применяется суммарный индекс опасности (HI):

$$HI = HQ_1 + HQ_2 + \dots + HQ_n, \quad (4)$$

где HQ₁, HQ₂, HQ_n – коэффициенты опасности 1, 2... n-го элементного загрязнителя.

Если HI, рассчитанный на уровнях медианы и 90-го процентиля содержания загрязнителей в потребляемых продуктах, не превышает 1, то такое воздействие характеризуется как допустимое. Если медианное значение HI не превышает 1, а на уровне 90-го процентиля превышает 1, то необходимо усилить контроль за содержанием загрязнителей в группах продуктов с наибольшим вкладом в экспозицию и провести углубленную оценку экспозиции. Если медианное значение содержания загрязнителей в пищевых продуктах HI превышает 1, то такое воздействие характеризуется как недопустимое и требует принятия соответствующих управленческих решений²¹.

¹⁴ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

¹⁵ British herbal compendium: a handbook of scientific information on widely used plant drugs. British Herbal Medicine Association; 2006. WHO Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2009.

European Medicines agency. Assessment report on Cucurbita pepo L., semen. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC); 2012.

¹⁶ FDA GRAS Notification for Fucoidan Concentrate from Fucus vesiculosus. USA; 2016.

¹⁷ Q3D(R2) Guideline for elemental impurities. Draft guidance for industry. International Council for Harmonisation; 2021.

¹⁸ МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических загрязнителей пищевых продуктов на население. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.

¹⁹ Regional Screening Level (RSL) Summary Table. United States Environmental Protection Agency (USEPA); 2020.

²⁰ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

²¹ МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических загрязнителей пищевых продуктов на население. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.

Следует отметить, что число элементов, для которых рассчитывают значения HQ , не ограничивается нормируемыми ТМ. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду²², рекомендует проводить хотя бы разовое определение концентраций различных химических контаминантов с последующим расчетом уровня риска, так как соблюдение действующих нормативов не является основанием для исключения вещества из перечня анализируемых химических соединений. Ранее мы обобщили полученные нами данные и данные литературы по изучению содержания широкого круга элементных контаминантов в семенах тыквы, произрастающих в различных географических регионах: в России (г. Кубинка, г. Красногорск, г. Звенигород, г. Жуковский, с. Абрамцево, с. Конобеево, д. Холдеево (Московская обл.), с. Кемля, с. Ичалки, с. Первомайск, с. Инелей (Мордовия), д. Липово (Чувашская Респ.), с. Староюреево (Тамбовская обл.), Краснодарский край), Швейцарии (г. Цюрих), Венгрии (г. Будапешт), Иране (г. Зенджан, г. Эсфахан, г. Шираз, г. Мешхед, г. Хамадин, г. Хой), Литве (г. Шакяй), Корее (г. Сеул), Гайане (поймы рек Бербис, Эссекибо, Демерара), Турции (г. Бурса, г. Конья), Нигерии (г. Акуре), Нигере (г. Зиндер), Тунисе (оазис Чебика), Саудовской Аравии (г. Эр-Рияд) [21]. Анализировали содержание эссенциальных (Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Se, Zn), условно эссенциальных (As, Ni, V) и токсичных (Al, Cd, Hg, Pb, Sr, Tl) элементов. Al был добавлен в список ТМ, так как он обладает схожими с ТМ токсичными свойствами [22]. Эти данные были использованы для расчета концентраций на уровне медианы (C_{med}) и 90-го перцентиля ($C_{90\%}$). Следует отметить, что при их расчете мы не учитывали аномально высокие содержания Cd (12–22 мг/кг), Co (4,19–17,44 мг/кг) и Ni (50,62–66,76 мг/кг), обнаруженные в семенах тыквы из различных районов Гайаны [23]. В этой стране произошла крупнейшая в Латинской Америке техногенная катастрофа, повлекшая за собой попадание большого количества токсичных отходов золотодобывающих шахт в окружающую среду [24]. Hg и Tl не обнаружены ни в одном из исследуемых образцов независимо от места произрастания

тыквы. В таблице 3 представлены пероральные значения RfD для указанных элементов, их C_{med} и $C_{90\%}$ в семенах тыквы, а также рассчитанные значения ADD и HQ.

Расчет значений HQ по отдельным элементам в образцах семян тыквы показал, что наибольший вклад как в суммарную величину индекса опасности HI, так и в риск воздействия на организм вносят Co, Cu, Mn, Mo, Zn. Величины HI, рассчитанные на уровнях медианы и 90-го перцентиля содержания элементных контаминантов в семенах тыквы (0,50 и 0,87 соответственно), не превышают 1,0. Следовательно, суммарное воздействие Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Tl, V, Zn на здоровье человека при потреблении терапевтической дозы семян тыквы характеризуется как допустимое, проводить периодический мониторинг содержания ненормируемых элементов в образцах семян тыквы не требуется.

Под канцерогенным риском понимают вероятность развития новообразований на протяжении всей жизни человека, обусловленную воздействием потенциального канцерогена²³. Оценка риска канцерогенных эффектов, связанных с химической контаминацией пищевых продуктов, проводится как на индивидуальном (оценка вероятности развития злокачественных образований когда-либо у одного человека, потребляющего продукты с данным уровнем контаминации), так и на популяционном уровне (оценка ожидаемого числа случаев возникновения злокачественных новообразований за всю предстоящую жизнь рассматриваемой популяции определенной численности). При этом допускается, что уровень экспозиции и численность экспонированной популяции остаются неизменными²⁴. Оценка риска канцерогенных эффектов осуществляется при наличии установленных эффектов действия конкретного химического контаминанта на этапе идентификации опасности. За основу идентификации контаминанта в качестве канцерогенного фактора принимают данные Международного агентства по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) и отечественных нормативных документов²⁵. В соответствии с классификацией

²² Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

²³ Там же.

²⁴ МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. Методические указания. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора; 2010.

²⁵ СанПиН 1.2.2353-08 Канцерогенные факторы и основные требования к профилактике канцерогенной опасности. 2008. Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

Таблица 3. Коэффициенты опасности (HQ) элементных контаминантов семян тыквы

Table 3. Hazard quotients (HQ) for elemental contaminants in pumpkin seeds

Элемент Element	RfD ²⁶ , мг/кг/сут RfD ²⁶ , mg/kg/day	C _{med} (C _{90%}), мг/кг C _{med} (C _{90%}), mg/kg	ADD _{med} × 10 ⁻³ (ADD _{90%} × 10 ⁻³), мг/кг/сут ADD _{med} × 10 ⁻³ (ADD _{90%} × 10 ⁻³), mg/kg/day	HQ _{med} (HQ _{90%}) HQ _{med} (HQ _{90%})
Al	1,0	1,60 (5,45)	0,457 (1,558)	0,0005 (0,002)
As	0,0003*	0,02** (0,01)	0,006** (0,003)	0,019** (0,012)
Cd	0,001***	0,01 (0,09)	0,003 (0,024)	0,003 (0,024)
Cr	1,5****	0,22 (0,64)	0,061 (0,181)	4,1×10 ⁻⁵ (1,2×10 ⁻⁴)
Co	0,0003	0,05 (0,14)	0,013 (0,039)	0,044 (0,129)
Cu	0,04	11,65 (26,04)	3,329 (7,440)	0,083 (0,186)
Fe	0,70	72,81 (122,1)	20,80 (34,89)	0,030 (0,050)
Hg	0,0003*****	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)	0,00 (0,00)
Mn	0,14****	40,80 (54,77)	11,66 (15,65)	0,083 (0,112)
Mo	0,005	1,89 (2,21)	0,541 (0,630)	0,108 (0,126)
Ni	0,02***	1,64 (2,87)	0,468 (0,821)	0,023 (0,041)
Pb	0,0035	0,10** (0,27)	0,029** (0,078)	0,008** (0,022)
Se	0,005	0,24** (0,74)	0,069** (0,210)	0,014** (0,042)
Sr	0,60	0,93 (2,75)	0,265 (0,785)	0,0004 (0,001)
Tl	0,00007	0,00	0,00	0,00
V	0,005	0,10 ⁻² (0,01)	3×10 ⁻⁴ (0,003)	1×10 ⁻⁴ (0,001)
Zn	0,30	82,16 (123,8)	23,47 (35,38)	0,078 (0,118)

Примечание. C_{med} – концентрации элементной примеси на уровне медианы, мг/кг; C_{90%} – концентрации элементной примеси на уровне 90-го перцентиля, мг/кг; ADD_{med} – среднесуточная доза потребления элементной примеси на уровне медианы, мг/кг/сут; ADD_{90%} – среднесуточная доза потребления элементной примеси на уровне 90-го перцентиля, мг/кг/сут; HQ_{med} – коэффициент опасности на уровне медианы; HQ_{90%} – коэффициент опасности на уровне 90-го перцентиля.

* Значение RfD приведено для неорганических форм As.

** Приведено среднее значение концентрации, так как медианное значение равно 0.

*** Значение RfD приведено для диетических добавок.

**** Значение RfD приведено для Cr³⁺.

***** Значение RfD приведено для солей Hg.

Note. C_{med} – elemental impurity concentrations at the median level, mg/kg; C_{90%} – elemental impurity concentrations at the 90th percentile level, mg/kg; ADD_{med} – average daily doses of elemental impurities at the median level, mg/kg/day; ADD_{90%} – average daily doses of elemental impurities at the 90th percentile level, mg/kg/day; HQ_{med} – hazard quotients at the median level; HQ_{90%} – hazard quotients at the 90th percentile level, mg/kg/day.

* The RfD value is given for inorganic As.

** The mean concentration value is given because the median value is 0.

*** The RfD value is for dietary supplements.

**** The RfD value is for Cr³⁺.

***** The RfD value is for Hg salts.

IARC²⁷ канцерогенные химические контаминанты делят на 3 группы.

I. Вещества, которые имеют безусловные доказательства опасности возникновения опухолей у человека.

II. Вещества с вероятной канцерогенностью для человека, то есть имеющие ограниченные

для человека и убедительные для животных свидетельства канцерогенности. Подразделяются на 2 подгруппы: IIA – вещества, для которых эта вероятность высока, IIB – вещества, для которых степень вероятной канцерогенности невысока.

III. Вещества с неадекватными данными (или с отсутствием результатов) обследования людей

²⁶ Q3D(R2) Guideline for Elemental Impurities. International Council for Harmonisation; 2020.

²⁷ Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019. <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

при ограниченных доказательствах канцерогенности для животных и наличии достоверно положительных сведений в краткосрочных пробах.

В качестве потенциальных химических канцерогенов рассматривают вещества, относящиеся к группам I, IIA и IIB. К группе I относятся As, Cd, Cr(VI); к группе IIA – Co и Pb; к группе IIB – Ni²⁸. Следовательно, все потенциальные элементные канцерогены относятся к нормируемым, и их содержание в НЛРП в любом случае контролируется.

Основным параметром для оценки канцерогенного риска является фактор канцерогенного потенциала или фактор наклона (SF), характеризующий степень нарастания канцерогенного риска с увеличением воздействующей дозы на одну единицу. Фактор наклона определяется как тангенс угла наклона зависимости «доза–эффект» в нижней линейной части экспериментальной кривой. Величина SF имеет размерность (мг/кг/сут)⁻¹, то есть обратна единице среднесуточного поступления канцерогена. Значения SF устанавливаются отдельно для ингаляционного (SF_i) и перорального (SF_o) поступления химических канцерогенов. Параметры SF_i и SF_o приведены в отечественной нормативной документации²⁹ и документах ЕРА³⁰.

Другим параметром для оценки канцерогенного риска является единичный риск (UR), отражающий значение риска для одной единицы концентрации вещества в объекте окружающей среды. Величина UR представляет собой верхнюю, консервативную оценку канцерогенного риска у человека, подвергающегося на протяжении всей своей жизни постоянному воздействию анализируемого канцерогена³¹. Единичный канцерогенный риск при пероральном поступлении канцерогенного вещества в организм (UR_o) рассчитывают по формуле³²:

$$UR_o = SF_o \times IR/BW, \quad (5)$$

где SF_o – фактор канцерогенного потенциала при пероральном введении, (мг/кг/сут)⁻¹; IR – среднесуточное потребление продукта за весь период усреднения экспозиции, кг/сут; BW – среднее значение массы тела человека, кг.

На основе единичного канцерогенного риска определяют индивидуальный канцерогенный риск (CR), который представляет собой оценку вероятности развития рака у экспонируемого индивидуума при воздействии потенциально канцерогена в течение всей жизни (средняя продолжительность жизни принимается равной 70 лет). Величину CR рассчитывают по формуле:

$$CR = LADDC \times UR, \quad (6)$$

где LADDC – средняя концентрация вещества в исследуемом объекте за весь период усреднения экспозиции, мг/кг (усреднение за 70 лет); UR – единичный канцерогенный риск при пероральном поступлении канцерогенного вещества в организм, (мг/кг)⁻¹.

Согласно отечественной нормативной документации выделяют следующие уровни канцерогенного риска³³:

- 1) риск допустимый, не вызывающий беспокойства ($CR \leq 1 \times 10^{-6}$); подобные риски не требуют никаких мероприятий по снижению их уровня;
- 2) предельно допустимый риск ($1 \times 10^{-6} < CR < 1 \times 10^{-4}$); соответствует верхней границе приемлемого риска. Именно на этом уровне установлено большинство рекомендуемых международными организациями гигиенических нормативов для населения. Данные уровни риска подлежат постоянному контролю;
- 3) опасный риск ($1 \times 10^{-4} < CR < 1 \times 10^{-3}$). Данный уровень риска приемлем для профессиональных групп и неприемлем для населения в целом. Он требует разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий;
- 4) чрезвычайно опасный, недопустимый риск ($CR \geq 1 \times 10^{-3}$), который неприемлем ни для населения, ни для профессиональных групп и требует экстренной профилактики.

В таблице 4 представлены значения индивидуальных канцерогенных рисков для элементных канцерогенов, присутствующих в семенах тыквы. За величину LADDC принимали средние концентрации элементов с учетом 90-го перцентиля распределения (C_{90%}, табл. 3). Следует отметить,

²⁸ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

²⁹ Там же.

³⁰ Regional Screening Level (RSL) Summary Table. United States Environmental Protection Agency (USEPA); 2021. <https://www.epa.gov/risk/regional-screening-levels-rsls-generic-tables>

³¹ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

³² Там же.

³³ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

Таблица 4. Индивидуальные канцерогенные риски при пероральном поступлении элементарных канцерогенов, присутствующих в семенах тыквы**Table 4.** Individual cancer risks associated with oral ingestion of elemental carcinogens from pumpkin seeds

Элемент <i>Element</i>	As	Cd	Cr(VI)	Pb
Класс канцерогенной опасности ³⁴ <i>Carcinogenicity classification</i> ³⁴	I	I	I	IIA
SF ₀	1,5	0,38	0,42	0,047
CR ₀	3,0×10 ⁻⁶	6,1×10 ⁻⁶	4,9×10 ⁻⁵	3,2×10 ⁻⁶

Примечание. SF₀ – фактор канцерогенного потенциала при пероральном введении, (мг/кг/сут)⁻¹; CR₀ – индивидуальный канцерогенный риск.

Note. SF₀ – oral slope factor (mg/kg/day)⁻¹; CR₀ – individual cancer risk.

что для Co и Ni в отечественной и зарубежной документации³⁵ приведены только значения фактора канцерогенного потенциала при ингаляционном введении, поэтому для этих элементов не представляется возможным рассчитать индивидуальные канцерогенные риски при пероральном поступлении элементарного контаминанта. Значения CR₀ для As, Cd, Cr, Pb (табл. 4) укладываются в диапазон предельно допустимого риска (1×10⁻⁶ < CR < 1×10⁻⁴). Следовательно, содержание в семенах тыквы As, Cd, Cr, Pb подлежит обязательному контролю при оценке вероятности развития новообразований под воздействием элементарных контаминантов семян тыквы.

Выводы

На основании анализа и обобщения принятых в отечественной и международной практике критериев оценки рисков потребления фармацевтической и пищевой продукции разработан комплексный подход к контролю содержания элементарных контаминантов в НЛРП и определен перечень элементарных контаминантов, подлежащих нормированию (As, Cd, Co, Cr, Hg, Ni, Pb, V).

Применение комплексного подхода к семенам тыквы позволяет сделать следующие выводы.

- 1) Рассчитанные значения PDC для As, Cd, Co, Cr, Ni, Pb, V в семенах тыквы целесообразно использовать в качестве норм предельно допустимых концентраций тяжелых металлов при разработке проекта фармакопейной статьи «Тыквы семена». Так как Hg отсутствует во всех образцах семян тыквы независимо от места произрастания, можно рекомендовать исключить этот элемент из списка контролируемых в данном виде НЛРП.
- 2) Суммарное воздействие Al, As, Cd, Co, Cr, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Pb, Se, Sr, Tl, Zn, V на здоровье человека при потреблении терапевтической дозы семян тыквы характеризуется как допустимое и не создает риска развития неканцерогенных эффектов.
- 3) Индивидуальные канцерогенные риски при пероральном поступлении As, Cd, Cr, Pb в организм вместе с терапевтической дозой семян тыквы соответствуют верхней границе приемлемого риска.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Salehi B, Capanoglu E, Adrar N, Catalkaya G, Shaheen S, Jaffer M, et al. Cucurbits plants: A key emphasis to its pharmacological potential. *Molecules*. 2019;24(10):1854. <https://doi.org/10.3390/molecules24101854>
2. Xia T, Wang Q. Hypoglycaemic role of *Cucurbita ficifolia* (Cucurbitaceae) fruit extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric*. 2007;87(9):1753–7. <https://doi.org/10.1002/jsfa.2916>
3. Xia HC, Li F, Li Z, Zhang ZC. Purification and characterization of Moschatin, a novel type I ribosome-inactivating protein from the mature seeds of pumpkin (*Cucurbita moschata*), and preparation of its immunotoxin against human melanoma cells. *Cell Res*. 2003;13(5):369–74. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290182>
4. Xie JM. Induced polarization effect of pumpkin protein on B16 cell. *Fujian Med Univ Acta*. 2004;38(4):394–5.
5. Caili FU, Huan S, Quanhong LI. A review on pharmacological activities and utilization technologies of pumpkin. *Plant Foods Hum Nutr*. 2006;61(2):70–7. <https://doi.org/10.1007/s11130-006-0016-6>

³⁴ Monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans. International Agency for Research on Cancer (IARC). 2019. <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>

³⁵ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.: Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России; 2004.

United States Environmental Protection Agency (USEPA). Regional Screening Level (RSL) Summary Table. 2020.

6. Ng TB, Parkash A, Tso WW. Purification and characterization of moschins, arginine–glutamate-rich proteins with translation-inhibiting activity from brown pumpkin (*Cucurbita moschata*) seeds. *Protein Expr Purif.* 2002;26(1):9–13. [https://doi.org/10.1016/S1046-5928\(02\)00500-4](https://doi.org/10.1016/S1046-5928(02)00500-4)
7. Vassiliou AG, Neumann GM, Condron R, Polya GM. Purification and mass spectrometry-assisted sequencing of basic antifungal proteins from seeds of pumpkin (*Cucurbita maxima*). *Plant Sci.* 1998;134(2):141–62. [https://doi.org/10.1016/S0168-9452\(98\)00052-1](https://doi.org/10.1016/S0168-9452(98)00052-1)
8. Kahraman C, Zare G, Arabaci S, Akkol EK, Cankaya IIT. Evaluation of *Cucurbita pepo* L. seeds used in folk medicine for their anti-inflammatory and wound healing activity. *Med Sci.* 2020;9(2):381–4. <https://doi.org/10.5455/medscience.2019.08.9212>
9. Gill NS, Bali M. Type triterpenoid from the seeds of *Cucurbita pepo*. *Res J Phytochem.* 2011;5(2):70–9. <https://doi.org/10.3923/rjphyto.2011.70.79>
10. Fahim AT, Abd-el Fattah AA, Agha AM, Gad MZ. Effect of pumpkin-seed oil on the level of free radical scavengers induced during adjuvant-arthritis in rats. *Pharmacol Res.* 1995;31(1):73–9. [https://doi.org/10.1016/1043-6618\(95\)80051-4](https://doi.org/10.1016/1043-6618(95)80051-4)
11. Al-Zuhair H, Abd el-Fattah AA, Abd el Latif HA. Efficacy of simvastatin and pumpkin-seed oil in the management of dietary-induced hypercholesterolemia. *Pharmacol Res.* 1997;35(5):403–8. <https://doi.org/10.1006/phrs.1997.0148>
12. Nkosi CZ, Opoku AR, Terblanche SE. *In vitro* antioxidative activity of pumpkin seed (*Cucurbita pepo*) protein isolate and its *in vivo* effect on alanine transaminase and aspartate transaminase in acetaminophen-induced liver injury in low protein fed rats. *Phytother Res.* 2006;20(9):780–3. <https://doi.org/10.1002/ptr.1958>
13. Kim MY, Kim EJ, Kim YN Choi C, Lee BH. Comparison of the chemical compositions and nutritive values of various pumpkin (*Cucurbitaceae*) species and parts. *Nutrition Res Pract.* 2012;6(1):21–7. <https://doi.org/10.4162/nrp.2012.6.1.21>
14. Meru G, Fu Y, Leyva D, Sarnoski P, Yagiz Y. Phenotypic relationships among oil, protein, fatty acid composition and seed size traits in *Cucurbita pepo*. *Sci Hortic.* 2018;233:47–53. <https://doi.org/10.1016/j.scienta.2018.01.030>
15. Muchemi GN, Wanjau RN, Murungi IJ, Njue WM. Assessment of essential trace elements in selected food grains, herbal spices and seeds commonly used in Kenya. *Afr J Food Sci.* 2015;9(8):441–7. <https://doi.org/10.5897/AJFS2015.1333>
16. Glew RH, Glew RS, Chuang LT, Huang YS, Millson M, Constans D, et al. Amino acid, mineral and fatty acid content of pumpkin seeds (*Cucurbita spp*) and *Cyperus esculentus* nuts in the Republic of Niger. *Plant Foods Hum Nutr.* 2006;61(2):49–54. <https://doi.org/10.1007/s11130-006-0010-z>
17. Dotto JM, Chacha JS. The potential of pumpkin seeds as a functional food ingredient: a review. *Sci Afr.* 2020;10:e00575. <https://doi.org/10.1016/j.sciaf.2020.e00575>
18. Gafner S. *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals*. Boca Raton: CRC Press; 2004.
19. Gama T, Wallace HM, Trueman SJ, Bai SH. Variability in crude protein and mineral nutrient concentrations of almonds. *Acta Hortic.* 2018;1219:213–8. <https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2018.1219.34>
20. Clark WF, Parbtani A, Huff MW, Spanner E, De Saus H, Chin-Yee I, et al. Flaxseed: a potential treatment for lupus nephritis. *Kidney Int.* 1995;48(2):475–80. <https://doi.org/10.1038/ki.1995.316>
21. Овсиенко СВ, Щукин ВМ, Блинкова ЕА, Кузьмина НЕ. Определение методом масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой содержания тяжелых металлов, мышьяка и алюминия в лекарственном растительном сырье «Тыквы семена» и нативных продуктах на его основе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2022;12(1):41–55. [Ovsienko SV, Shchukin VM, Blinkova EA, Kuz'mina NE. Determination of heavy metals, arsenic, and aluminum content in pumpkin seed herbal substance and native products, by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulatorynye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2022;12(1):41–55 (In Russ.)] <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2022-12-1-41-55>
22. Минтель МВ, Землянова МА, Жданова-Заплесвичко ИГ. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы). *Экология человека.* 2018;(9):12–7. [Mintel MV, Zemlyanova MA, Zhdanova-Zaplesvichko IG. Some aspects of synergetic action of aluminum and fluorine on human body (literature review). *Ekologiya cheloveka = Human Ecology.* 2018;(9):12–7 (In Russ.)] <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-12-17>
23. Mahabir V, Verma V. Application of atomic absorption spectroscopy in food sciences (A study on *Cucurbita maxima*). *APCBEE Procedia.* 2012;2:135–40. <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2012.06.025>
24. Gedicks A. *Resource Rebels: Native Challenges to Mining and Oil Corporations*. Cambridge MA: South End Press; 2001.

Вклад авторов. С.В. Овсиенко — идея, концепция и дизайн исследования, анализ данных, изложенных в нормативных документах; Н.Е. Кузьмина — сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста рукописи; В.М. Шукин — поиск и систематизация данных литературы; Е.А. Хорольская — редактирование текста рукописи.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00001-22-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

Конфликт интересов. Н.Е. Кузьмина является членом редакционной коллегии журнала «Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Authors' contributions. Sergey V. Ovsienko — elaboration of the idea, concept and design of the study, analysis of data from regulatory documents; Natalia E. Kuz'mina — collection, systematisation and consolidation of data from regulatory documents, drafting of the manuscript; Viktor M. Shchukin — review and systematisation of literature data; Elena A. Khorolskaya — editing of the manuscript.

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00001-22-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. 121022400083-1).

Conflict of interest. Natalia E. Kuz'mina is a member of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*, the other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Овсиенко Сергей Васильевич.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9649-716X>
Ovsienko@expmed.ru

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>
KuzminaN@expmed.ru

Шукин Виктор Михайлович.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>
Schukin@expmed.ru

Хорольская Елена Александровна.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-4740>
blinkovaea@expmed.ru

Sergey V. Ovsienko.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9649-716X>
Ovsienko@expmed.ru

Natalia E. Kuz'mina, Dr. Sci. (Chem.).

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9133-0835>
KuzminaN@expmed.ru

Victor M. Shchukin.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9440-0950>
Schukin@expmed.ru

Elena A. Khorolskaya.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4813-4740>
blinkovaea@expmed.ru

Статья поступила 11.03.2022

После доработки 16.05.2022

Принята к печати 07.06.2022

Article was received 11 March 2022

Revised 16 May 2022

Accepted for publication 7 June 2022