








В.М. Шукин¹  
Е.А. Хорольская¹ 
Н.Е. Кузьмина¹ 
И.П. Ремезова² 

Оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов, присутствующих в слоевищах ламинарии

¹ 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

² Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал
Федерального государственного бюджетного учреждения высшего
образования «Волгоградский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
просп. Кирова, д. 33, Пятигорск, 357500, Российская Федерация

✉ Шукин Виктор Михайлович; Schukin@expmed.ru

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Слоевища ламинарии как нативные продукты принимают в течение нескольких недель или месяцев при лечении и профилактике ряда заболеваний. Важно не ограничиваться контролем содержания нормируемых элементов в исходном сырье слоевищ ламинарии, а дополнительно оценивать риски негативного воздействия других тяжелых металлов, потребляемых в составе лекарственного препарата в течение периода экспозиции.

Цель. Оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов, поступающих в организм человека вместе с терапевтической дозой лекарственных растительных препаратов на основе слоевищ ламинарии.

Материалы и методы. В работе исследовано содержание элементных контаминантов *Laminaria saccharina* и *Laminaria japonica* (Al, As, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Se, Pb, Sr, V, Zn). Содержание неорганического мышьяка определено методом твердофазной экстракции с использованием масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой.

Результаты. Значения средних концентраций нормируемых элементов, усредненных на уровне 90-го перцентиля, не превышают норм их содержания в водорослях и морских травах, используемых в качестве пищевых продуктов. Суммарный индекс опасности от воздействия всех анализируемых элементов составляет 0,173 (медианный уровень) и 0,616 (усреднение на уровне 90-го перцентиля). Максимальный вклад в суммарный индекс опасности вносят элементы As, Fe, Cd, Sr. Значения индивидуальных канцерогенных рисков (CR) воздействия потенциальных канцерогенов As, Cd, Pb, Cr укладываются в диапазон $1 \times 10^{-6} < CR < 1 \times 10^{-4}$.





Выводы. Суммарное негативное воздействие анализируемых элементов при потреблении суточной терапевтической дозы слоевищ ламинарии в течение периода экспозиции не наносит вред организму человека. При употреблении максимальной терапевтической дозы препарата «Ламинарии слоевища, морская капуста» в течение 1 месяца и более содержание хрома в препарате подлежит контролю наряду с нормируемыми в лекарственном растительном сырье и препаратах элементами для предотвращения вероятности развития новообразований.

Ключевые слова: *Laminaria saccharina*; *Laminaria japonica*; слоевища ламинарии; элементные контаминанты; коэффициент опасности; индекс опасности; индивидуальный канцерогенный риск

Для цитирования: Щукин В.М., Хорольская Е.А., Кузьмина Н.Е., Ремезова И.П. Оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков воздействия элементарных контаминантов, присутствующих в слоевищах ламинарии. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2023;13(3):433–441. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-534>

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00052-23-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР 121022400083-1).

Конфликт интересов. Н.Е. Кузьмина и И.П. Ремезова – члены редакционной коллегии журнала «Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств» с 2021 года. Остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Victor M. Shchukin¹ 
Elena A. Khorolskaya¹ 
Natalia E. Kuz'mina¹ 
Irina P. Remezova² 

Carcinogenic and Non-Carcinogenic Health Risks Assessment of Elemental Contaminants in *Laminariae thalli*

¹ Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

² Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute,
Branch of the Volgograd State Medical University,
33 Kirov Ave., Pyatigorsk 357500, Russian Federation

✉ Victor M. Shchukin; Schukin@expmed.ru

ABSTRACT

Scientific relevance. *Laminariae thalli* are a native herbal preparation used to prevent or treat multiple diseases. To achieve the optimal effect, this herbal preparation is usually taken for several weeks or months. The control of *Laminariae thalli* should extend beyond the elemental content in the herbal drug limited by specifications; additionally, it is important to assess the health risks of ingesting heavy metals with the medicinal product during the exposure period.

Aim. The study aimed to assess the carcinogenic and non-carcinogenic risks of consuming elemental contaminants with therapeutic doses of herbal medicinal products based on *Laminariae thalli*.

Materials and methods. The study investigated the content of elemental contaminants (Al, As, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Se, Pb, Sr, V, and Zn) in *Laminaria saccharina* and *Laminaria japonica*. The content of inorganic arsenic was determined by solid-phase extraction using inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS).

Results. When averaged at the 90th percentile level, the mean concentrations of the specified elements did not exceed the limits for seaweed and seagrass foods. The total hazard index from exposure to all analysed elements amounted to 0.173 at the median level and 0.616 at the 90th percentile level. The leading contributors to the total hazard index were As, Fe, Cd, and Sr. The individual carcinogenic risk (CR) values for the potential carcinogens (As, Cd, Pb, and Cr) fell within the range of $1 \times 10^{-6} < CR < 1 \times 10^{-4}$.

Conclusions. If the elements analysed are ingested with a daily therapeutic dose of *Laminariae thalli* for the exposure period, their total negative effect will not cause harm to the human body. To eliminate the risk of developing neoplasms when the studied medicinal product (*Laminariae thalli*) is taken at its maximum recommended therapeutic dose for a month or more, the Cr content should be controlled along with the elements limited by specifications for herbal medicines.

Key words: *Laminaria saccharina*; *Laminaria japonica*; *Laminariae thalli*; kelp; elemental contaminants; hazard quotient; hazard index; individual carcinogenic risk

For citation: Shchukin V.M., Khorolskaya E.A., Kuz'mina N.E., Remezova I.P. Carcinogenic and non-carcinogenic health risks assessment of elemental contaminants in *Laminariae thalli*. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2023;13(3):433–441. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-534>

Funding. The study reported in this publication was carried out as part of publicly funded research project No. 056-00052-23-00 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 and Irina P. Remezova have been members of the Editorial Board of *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation* since 2021. The other authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Введение

В последнее десятилетие при нормировании содержания контаминантов в лекарственных средствах (ЛС) реализуется переход от принципа безвредности к принципу допустимости пренебрежимо малых негативных эффектов воздействия этих контаминантов на организм человека¹. Как следствие, в нормативных документах предельно допустимые дозы содержания контаминантов в ЛС заменяют на предельно допустимые концентрации элементной примеси в суточной дозе препарата (суточные ПДК) с учетом пути поступления препарата в организм человека². Оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков проводится, как правило, в отношении контаминантов продуктов питания и объектов окружающей среды³. Однако в настоящее время сформировалась тенденция также оценивать канцерогенные и неканцерогенные риски негативного воздействия контаминантов лекарственных препаратов, принимаемых длительным курсом: синтетических обезболивающих препаратов [1], лекарственных растительных препаратов (ЛРП) различного фармакологического профиля [2–5].

ЛРП на основе ламинарии слоевищ (морская капуста) применяются для лечения хронических атонических запоров, мастопатии, а также для профилактики заболеваний щитовидной железы и атеросклероза⁴. Кроме того, слоевища ламинарии используют в качестве биологически активной добавки к пище – дополнительного источника йода⁵. Характерной особенностью слоевищ ламинарии является высокая степень поглощения элементов из морской воды в ходе процессов биосорбции и биоаккумуляции [6, 7].

Цель работы – оценка канцерогенных и неканцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов, поступающих в организм человека вместе с терапевтической дозой лекарственных растительных препаратов на основе слоевищ ламинарии.

Материалы и методы

В качестве объектов исследования использовали ЛРП «Ламинарии слоевища (морская капуста)» производства АО «Красногорсклексредства» (серия 10121) и ЗАО «СТ-Медифарм» (серия 011121/ОП); образцы слоевищ ламинарии японской (*Laminaria japonica*), собранной в акватории залива Петра Великого, Тихий океан, и ламинарии сахаристой (*Laminaria saccharina*), собранной в акватории Соловецкого острова Белого моря. Сбор образцов проводился в августе 2020 г. с последующим высушиванием на солнце в течение двух дней, видовая принадлежность образцов была определена с помощью макро- и микроскопического анализа. Кроме того, использовали данные литературы о содержании элементных контаминантов в слоевищах ламинарии фармакопейных видов⁶ различных мест сбора [8].

Оценивали канцерогенные и неканцерогенные риски воздействия тяжелых металлов (Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Se, Pb, Sr, V, Zn), мышьяка, а также алюминия, который обладает схожими с тяжелыми металлами токсическими свойствами [9]. Селективное определение неорганических форм мышьяка (iAs) в слоевищах ламинарии проводили по собственной разработанной методике, основанной на методах твердофазной экстракции и масс-спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС) [10]. На первом этапе из испытуемого образца слоевищ ламинарии экстрагировали мышьяк-содержащие соединения (с одновременным окислением мышьяка (III) до мышьяка (V)) водородом пероксида 3% раствором при микроволновом нагревании при 95 °C в течение 90 мин. Затем отфильтрованный экстракт наносили на твердофазный картридж, на котором сорбировалась неорганическая фракция мышьяка. Остатки органической фракции с картриджа смывали раствором 0,5 М уксусной кислоты. Неорганическую фракцию мышьяка смывали с картриджа 0,4 М раствором азотной кислоты; определение содержания мышьяка проводили методом ИСП-МС.

¹ ICH Q3D (R2) Guideline for elemental impurities. EMA/CHMP/ICH/353369/2013.

WHO guidelines for assessing quality of herbal medicines with reference to contaminants and residues. World Health Organization; 2007. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43510>

² Elemental impurities – limits <232>. United States Pharmacopeia. USP–NF 2023.

³ МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. 2009.

Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. 2004.

⁴ <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

⁵ <http://fp.crc.ru/>

⁶ ФС.2.5.0080.18 Ламинарии слоевища (морская капуста). Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 4. М.; 2018.

В работе использовали весы электронные аналитические XPE205DR (Mettler Toledo AG), воду деионизованную, полученную на установке Milli-Q Integral 3 (Millipore). Разложение проб проводили в микроволновой системе ETHOS UP (Milestone). Для фильтрации проб применяли мембранные PTFE фильтры с диаметром пор 0,45 мкм (Thermo Scientific Nalgene). При твердофазной экстракции использовали картриджи Maxi-Clean (S*Pure). Для проведения экстракции картриджи были установлены в вакуумную камеру Visiprep DL (Supelco). Элементный анализ проводили на масс-спектрометре с индуктивно-связанной плазмой Agilent 7900 (Agilent Technologies).

В ходе исследования были использованы следующие реактивы: водорода пероксид (30%, Merck, кат. № 1.07298), кислота азотная (69%, Ultratrace, Scharlau, кат. № 7697-37-2), метанол (CARLO ERBA Reagents, кат. № 67-56-1), стандартный образец мышьяка (аттестованное содержание 1000 мг/дм³, Supelco, кат. № 1.70303.0100).

Для расчета концентраций анализируемых элементов в образцах слоевищ ламинарии применяли метод калибровочной кривой. Готовили по три параллельных испытуемых раствора для каждого образца. Итоговые величины концентраций определяли как среднее арифметическое полученных значений.

Единицей измерения терапевтической дозы измельченных слоевищ ламинарии является чайная ложка⁷. Средняя масса 1 чайной ложки высушенных и измельченных слоевищ ламинарии (3,0±0,16 г) определена усреднением результатов 12 последовательных измерений.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007 с установленным пакетом «Анализ данных».

Результаты и обсуждение

Неканцерогенный риск определяется как показатель ожидаемого роста заболеваемости населения за счет токсических свойств посторонних химических веществ в исследуемых объектах окружающей среды. При оценке

неканцерогенного риска исходят из предположения о наличии порога вредного действия, ниже которого вредные эффекты не развиваются. Количественной характеристикой неканцерогенного риска является коэффициент опасности (HQ), который представляет собой отношение воздействующей дозы химического вещества к его безопасному (референтному) уровню воздействия⁸:

$$HQ = \frac{ADD}{RfD}, \quad (1)$$

где ADD – среднесуточная доза потребления элементной примеси (экспозиция контаминантом), мг/(кг×сут); RfD – референтная доза, мг/(кг×сут).

Величину ADD определяли по уравнению [1]:

$$ADD = \frac{C \times IR}{BW}, \quad (2)$$

где C – концентрация исследуемой элементной примеси в слоевищах ламинарии, мг/кг; IR – среднесуточная терапевтическая доза слоевищ ламинарии, кг/сут; BW – среднее значение массы тела человека (70 кг)⁹.

За период усреднения при определении среднесуточной терапевтической дозы слоевищ ламинарии принимали 1 месяц¹⁰.

Значение HQ принято рассчитывать при двух уровнях концентраций элементного контаминанта: медианном (C_{med}) и 90-го перцентиля ($C_{90\%}$). Для определения величин C_{med} и $C_{90\%}$ использовали составленную нами выборку данных по контаминированию слоевищ ламинарии [8]. Следует отметить, что в работе [8] представлена информация об общем содержании мышьяка, в то время как значение RfD в отечественных и зарубежных нормативных документах указано для неорганических форм мышьяка¹¹. Это связано с тем, что неорганические соединения мышьяка значительно токсичнее, чем органические формы [11]. В таблице 1 приведены обобщенные собственные экспериментальные данные и данные литературы о содержании iAs в слоевищах ламинарии фармакопейных видов *L. saccharina* и *L. japonica*, которые были использованы при расчете значений C_{med} и $C_{90\%}$.

⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

⁸ Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. 2004.

⁹ МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. 2009.

¹⁰ Там же.

¹¹ Regional Screening Level (RSL) Summary Table. United States Environmental Protection Agency (USEPA); 2022.

Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. 2004.

Таблица 1. Содержание неорганических форм мышьяка в слоевищах ламинарии различных ареалов обитания

Table 1. Inorganic arsenic content of *Laminariae* thalli from different habitats

| Вид <i>Species</i> | Содержание iAs, мг/кг <i>iAs content, mg/kg</i> | Вид <i>Species</i> | Содержание iAs, мг/кг <i>iAs content, mg/kg</i> |
|-----------------------------|--|---------------------------|--|
| <i>Laminaria saccharina</i> | 0,17 [12] | <i>Laminaria japonica</i> | 0,34 [17] |
| <i>Laminaria saccharina</i> | 0,03–0,07 [13] | <i>Laminaria japonica</i> | 0,35 [17] |
| <i>Laminaria saccharina</i> | 0,16–0,8 [14] | <i>Laminaria japonica</i> | 0,8 [18] |
| <i>Laminaria saccharina</i> | 0,16 [15] | <i>Laminaria japonica</i> | 0,2 [19] |
| <i>Laminaria saccharina</i> | 0,23 [15] | <i>Laminaria japonica</i> | 0,254–0,297 [14] |
| <i>Laminaria japonica</i> | 0,838 [16] | <i>Laminaria japonica</i> | 1,71* |
| <i>Laminaria japonica</i> | 0,30 [17] | <i>Laminaria japonica</i> | 4,70* |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

* Собственные экспериментальные данные.

* Own experimental data.

Таблица 2. Коэффициенты опасности (HQ) элементных контаминантов слоевищ ламинарии

Table 2. Hazard quotients (HQ) for elemental contaminants in *Laminariae* thalli

| Элемент <i>Element</i> | Объем выборки <i>Number of samples</i> | RfD мг/(кг×сут) <i>mg/kg/day</i> | C_{med} ($C_{90\%}$) мг/кг <i>mg/kg</i> | $ADD_{med} \times 10^{-3}$ ($ADD_{90\%} \times 10^{-3}$), мг/(кг×сут) <i>mg/kg/day</i> | HQ_{med} ($HQ_{90\%}$) |
|---------------------------|---|--|---|--|---|
| Al | 14 | 1,0 | 25,47 (285,2) | 1,091 (12,22) | 0,001 (0,012) |
| iAs | 14 | 0,0003 | 0,297 (1,187) | 0,013 (0,051) | 0,042 (0,170) |
| Cd | 30 | 0,001* | 0,595 (2,028) | 0,026 (0,087) | 0,026 (0,087) |
| Cr | 18 | 1,5** | 0,600 (1,210) | 0,026 (0,052) | $0,017 \times 10^{-3}$ ($0,035 \times 10^{-3}$) |
| Co | 16 | 0,0003 | 0,085 (0,330) | 0,004 (0,014) | 0,012 (0,047) |
| Cu | 31 | 0,04 | 1,392 (2,500) | 0,060 (0,107) | 0,001 (0,003) |
| Fe | 33 | 0,70 | 116,0 (393,6) | 4,971 (16,87) | 0,036 (0,120) |
| Hg | 19 | 0,0003*** | 0,023 (0,112) | 0,001 (0,005) | 0,003 (0,016) |
| Mn | 30 | 0,14* | 5,984 (19,08) | 0,256 (0,818) | 0,002 (0,006) |
| Mo | 7 | 0,005 | 0,948 (1,805) | 0,041 (0,077) | 0,008 (0,015) |
| Ni | 20 | 0,02*** | 0,470 (2,400) | 0,020 (0,103) | 0,001 (0,005) |
| Pb | 31 | 0,0035 | 0,340 (3,100) | 0,015 (0,133) | 0,004 (0,038) |
| Se | 14 | 0,005 | 0,140 (1,877) | 0,006 (0,080) | 0,001 (0,016) |
| Sr | 9 | 0,60 | 349,8 (805,9) | 14,991 (34,539) | 0,025 (0,058) |
| V | 13 | 0,005 | 0,900 (1,970) | 0,039 (0,084) | 0,008 (0,017) |
| Zn | 36 | 0,30 | 15,63 (40,15) | 0,670 (1,721) | 0,002 (0,006) |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. RfD – референтная доза, мг/(кг×сут); C_{med} – концентрации элементной примеси на уровне медианы, мг/кг; $C_{90\%}$ – концентрации элементной примеси на уровне 90-го перцентилля, 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 перцентилля, мг/(кг×сут); HQ_{med} – коэффициент опасности на уровне медианы; $HQ_{90\%}$ – коэффициент опасности на уровне 90-го перцентилля.

* Значение RfD приведено для диетических добавок.

** Значение RfD приведено для Cr^{3+} .

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

Note. RfD, reference dose (mg/kg/day); 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).

* RfD for dietary supplements.

** RfD for Cr^{3+} .

*** RfD for Hg and Ni salts.

В таблице 2 представлены значения RfD анализируемых элементов при пероральном приеме, C_{med} и $C_{90\%}$ в слоевищах ламинарии, а также рассчитанные на их основе значения ADD и HQ.

Следует отметить, что значения $C_{90\%}$ нормируемых элементов в слоевищах ламинарии ниже (As, Hg, Pb) или практически совпадают (Cd) с ответственными нормами их содержания в водорослях и морских травах, используемых в качестве пищевых продуктов (5; 2; 0,2 и 10 мг/кг для As, Cd, Hg и Pb соответственно¹²). Представленные в таблице 2 значения HQ варьируют в широких пределах, максимальные значения HQ наблюдаются для As, Fe, Cd и Sr.

Для оценки суммарного негативного воздействия элементных контаминантов используют индекс опасности (HI), который представляет собой сумму значений HQ анализируемых элементов на уровнях медианы и 90-перцентиля (HI_{med} и $HI_{90\%}$ соответственно). Принято считать, что при значении $HI_{med} \geq 1$ элементного контаминанта происходит недопустимое воздействие на здоровье человека, требующее принятия соответствующих мер по обеспечению безопасности. Сочетание $HI_{med} < 1$ и $HI_{90\%} < 1$ указывает на отсутствие риска для здоровья человека при воздействии контаминантов. При $HI_{med} < 1$, но $HI_{90\%} > 1$ необходимо усилить контроль за содержанием контаминантов с наибольшим вкладом в экспозицию¹³. Для слоевищ ламинарии $HI_{med} = 0,173$, $HI_{90\%} = 0,616$. Следовательно, воздействие элементов Al, As, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Se, Pb, Sr, V, Zn, попадающих в организм с суточной терапевтической дозой слоевищ ламинарии, не наносит вред организму человека в течение периода приема препарата.

Под канцерогенным риском понимают вероятность развития злокачественных новообразований на протяжении всей жизни человека, обусловленную воздействием потенциального канцерогена. Оценку канцерогенных рисков проводят в отношении элементных контаминантов с безусловной (Cd, Cr(VI), iAs) или с вероятной (Co, Pb, Ni) канцерогенно-

стью для человека¹⁴. Основным параметром для оценки канцерогенного риска является фактор наклона (SF), характеризующий степень нарастания канцерогенного риска с увеличением воздействующей дозы на одну единицу. С его помощью определяют индивидуальный канцерогенный риск (CR), который представляет собой параметр оценки вероятности развития рака при воздействии потенциального канцерогена в течение 70 лет. Значение индивидуального канцерогенного риска от потребления потенциальных канцерогенных элементных контаминантов, перорально поступающих в организм вместе с терапевтической дозой слоевищ ламинарии в период контаминации (CR_o), определяли по формуле¹⁵:

$$CR_o = LADD \times SF_o, \quad (3)$$

где LADD – пожизненная среднесуточная доза элементного контаминанта, поступающего в организм человека, мг/(кг×сут); SF_o – фактор наклона при пероральном поступлении потенциального канцерогена (мг/(кг×сут))⁻¹.

Значение LADD определяли по формуле¹⁶:

$$LADD = \frac{C_{90\%} \times IR \times ED \times EF}{BW \times AT \times 365}, \quad (4)$$

где $C_{90\%}$ – средняя концентрация элемента на уровне 90-го перцентиля; IR – среднесуточная терапевтическая доза слоевищ ламинарии, кг/сут; ED – продолжительность воздействия, лет; EF – частота воздействия, сут/год; AT – период усреднения экспозиции, (для канцерогенов 70 лет); BW – среднее значение массы тела человека (70 кг).

При определении значения CR_o мы руководствовались инструкцией по применению препарата «Ламинарии слоевища (морская капуста)» (с 12 лет 15–30 дней по ½–1 чайной ложке в день)¹⁷. Рассматривали три варианта применения данного ЛПП: вариант 1 – 15 дней по ½ чайной ложки (0,0015 кг), вариант 2 – 30 дней по 1 чайной ложке (0,003 кг), вариант 3 – в течение года ежедневно по 1 чайной ложке. Использовали следующие значения

¹² СанПиН 2.3.2.1078-01 Гигиенические требования безопасности и пищевой ценности пищевых продуктов. 2001.

¹³ МУ 2.3.7.2519-09 Определение экспозиции и оценка риска воздействия химических контаминантов пищевых продуктов на население. 2009.

United States Environmental Protection Agency (USEPA); 2020.

¹⁴ 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/>

¹⁵ Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. 2004.

¹⁶ Там же.

¹⁷ <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>

Таблица 3. Величина канцерогенного риска для различных вариантов перорального приема препаратов ламинарии слоевищ

Table 3. Carcinogenic risks upon oral intake (CR_o) for different elemental carcinogen consumption patterns

| Вариант приема Consumption pattern | Канцерогенный риск (CR _o) Carcinogenic risk (CR _o) | | | |
|--|---|----------------------|----------------------|----------------------|
| | iAs | Cd | Cr | Pb |
| 15 дней по ½ чайной ложки 15 days, ½ teaspoon | 1,3×10 ⁻⁶ | 5,6×10 ⁻⁷ | 3,7×10 ⁻⁷ | 1,1×10 ⁻⁷ |
| 30 дней по 1 чайной ложке 30 days, 1 teaspoon | 5,4×10 ⁻⁶ | 2,2×10 ⁻⁶ | 1,5×10 ⁻⁶ | 4,3×10 ⁻⁷ |
| В течение года ежедневно по 1 чайной ложке 1 year, 1 teaspoon daily | 6,3×10 ⁻⁵ | 2,7×10 ⁻⁵ | 1,8×10 ⁻⁵ | 5,2×10 ⁻⁶ |

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

Примечание. iAs – неорганическая форма мышьяка.

Note. iAs, inorganic arsenic.

SF_o, кг·сут/мг: 1,5 (iAs), 0,38 (Cd), 0,42 (Cr), 0,047 (Pb)¹⁸. Следует отметить, что для Co и Ni в отечественной и зарубежной документации приведены значения SF только для ингаляционного введения, поэтому для этих элементов CR_o не рассчитывали. Данные об индивидуальных канцерогенных рисках от потребления iAs, Cd, Cr, Pb, при пероральном приеме ЛРП «Слоевища ламинарии, морская капуста», представлены в таблице 3.

Канцерогенный риск воздействия элементов iAs, Cd, Cr, Pb, поступающих в организм человека со слоевищами ламинарии, зависит от продолжительности курса лечения и от принимаемой дозы ЛРП (табл. 3). Необходимо подчеркнуть, что даже при ежедневном приеме максимальной терапевтической дозы слоевищ ламинарии значения CR_o укладываются в диапазон предельно допустимого канцерогенного риска (1×10⁻⁶ < CR < 1×10⁻⁴)¹⁹, на котором основано большинство рекомендуемых международными организациями гигиенических нормативов для населения. Данный уровень канцерогенного риска приемлем для населения в целом, однако содержание элементных контаминантов подлежит постоянному контролю.

Заключение

В ходе проведенного исследования оценены количественные характеристики неканцерогенных и канцерогенных рисков негативного воздействия тяжелых металлов, алюминия и неорганических форм мышьяка, поступающих в организм человека при потреблении слоевищ ламинарии фармакопейных видов (*L. saccharina* и *L. japonica*). Рассчитанные значения суммарного индекса опасности с использованием медианных концентраций элементов и концентраций, усредненных на уровне 90-го перцентиля, существенно меньше 1. Следовательно, суммарное токсическое воздействие элементов Al, As, Cd, Cr, Co, Cu, Fe, Hg, Mn, Mo, Ni, Se, Pb, Sr, V, Zn при потреблении максимальной суточной терапевтической дозы слоевищ ламинарии (3,0 г) в течение периода экспозиции характеризуется как допустимое и не наносит вред организму человека. Анализ индивидуальных канцерогенных рисков воздействия элементных контаминантов показал, что при потреблении максимальной терапевтической дозы ламинарии слоевищ в течение 1 месяца и более содержание хрома в препарате подлежит контролю наряду с нормируемыми в лекарственном растительном сырье и ЛРП элементами (As, Cd, Pb)²⁰ для предотвращения вероятности развития новообразований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Nduka JK, Kelle HI, Ogoko EC. Hazards and risk assessment of heavy metals from consumption of locally manufactured painkiller drugs in Nigeria.

Toxicol Rep. 2020;7:1066–74.

<https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2020.08.009>

2. Geronimo AC, Melo ES, Silva KR, Pereira HS, Nasci-

¹⁸ Regional Screening Level (RSL) Summary Table. United States Environmental Protection Agency (USEPA); 2022.

Р 2.1.10.1920-04 Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. 2004.

¹⁹ Там же.

²⁰ ОФС.1.5.3.0009.15 Определение содержания тяжелых металлов и мышьяка в лекарственном растительном сырье и лекарственных растительных препаратах. Государственная фармакопея Российской Федерации. XIV изд. Т. 2. М.; 2018.

- mento VA, Machate DJ, et al. Human health risk assessment of heavy metals and metalloids in herbal medicines used to treat anxiety: Monitoring of safety. *Front Pharmacol.* 2021;12:772928. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.772928>
3. Adusei-Mensah F, Essumang DK, Agjei RO, Kauhane J, Tikkanen-Kaukanen C, Ekor M. Heavy metal content and health risk assessment of commonly patronized herbal medicinal preparations from the Kumasi metropolis of Ghana. *J Environ Health Sci Eng.* 2019;17(2):609–18. <https://doi.org/10.1007/s40201-019-00373-y>
 4. Xu X, Li L, Zhou H, Fan M, Wang H, Wang L, et al. MRTCM: A comprehensive dataset for probabilistic risk assessment of metals and metalloids in traditional Chinese medicine. *Ecotoxicol Environ Saf.* 2023;249:114395. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.114395>
 5. Zuo TT, Jin HY, Zhang L, Liu YL, Nie J, Chen BL, et al. Innovative health risk assessment of heavy metals in Chinese herbal medicines based on extensive data. *Pharmacol Res.* 2020;159:104987. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104987>
 6. Yadav P, Singh J, Mishra V. Biosorption-cum-bioaccumulation of heavy metals from industrial effluent by brown algae: Deep insight. In: Tripathi V, Kumar P, Tripathi P, Kishore A, eds. *Microbial Genomics in Sustainable Agroecosystems*. Singapore: Springer; 2019. P. 249–70. https://doi.org/10.1007/978-981-13-8739-5_13
 7. Volesky B. Biosorption and me. *Water Res.* 2007;41(18):4017–29. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2007.05.062>
 8. Щукин ВМ, Хорольская ЕА, Кузьмина НЕ, Рemezova ИП, Косенко ВВ. Особенности элементного состава ламинарии слоевищ (*Laminariae thalli*) различного происхождения. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(2):154–72. Shchukin VM, Khorolskaya EA, Kuz'mina NE, Remezova IP, Kosenko VV. Elemental composition of kelp thalli (*Laminariae thalli*) of various origins. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(2):154–72 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-527>
 9. Минтель МВ, Землянова МА, Жданова-Заплевичко ИГ. Некоторые аспекты совместного действия алюминия и фтора на организм человека (обзор литературы). *Экология человека.* 2018;(9):12–7. Mintel MV, Zemlyanova MA, Zhdanova-Zaplevichko IG. Some aspects of synergetic action of aluminum and fluorine on human body (literature review). *Human Ecology.* 2018;(9):12–7 (In Russ.). <https://doi.org/10.33396/1728-0869-2018-9-12-17>
 10. Щукин ВМ, Ерина АА, Швецова ЮН, Жигилей ЕС, Кузьмина НЕ. Селективное определение органических и неорганических форм мышьяка в слоевищах ламинарии и продуктах на их основе. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств.* 2023;13(2):206–15. Shchukin VM, Erina AA, Shvetsova YN, Zhigilei ES, Kuz'mina NE. Selective quantification of organic and inorganic arsenic in kelp thalli and kelp-based products. *Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation.* 2023;13(2):206–15 (In Russ.). <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2023-522>
 11. Багрянцева ОВ, Хотимченко СА. Токсичность неорганических и органических форм мышьяка. *Вопросы питания.* 2021;90(6):6–17. Bagryantseva OV, Khotimchenko SA. Risks associated with the consumption of inorganic and organic arsenic. *Problems of Nutrition.* 2021;90(6):6–17 (In Russ.). <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-6-6-17>
 12. Duinker A, Kleppe M, Fjære E, Biancarosa I, Haldal HE, Dahl L, et al. Knowledge update on macroalgae food and feed safety. *Rapport fra Havforskningen.* 2020. <https://doi.org/10.13140/RG.2.2.20134.14407>
 13. Duinker A. Report from the project: Alger: mat-forskning-formidling. Mineraler og tungmetaller i alger fra Lindesnes. Nasjonalt institutt for ernærings- og sjømatforskning (NIFES) report. 2014. https://lindesnesfyr.no/wp-content/uploads/2019/03/FYRET_algerapport.pdf
 14. Mac Monagail M, Morrison L. Arsenic speciation in a variety of seaweeds and associated food products. *Compr Anal Chem.* 2019;85:267–310. <https://doi.org/10.1016/bs.coac.2019.03.005>
 15. Stévant P, Marfaing H, Duinker A, Fleurence J, Rustad T, Sandbakken I, et al. Biomass soaking treatments to reduce potentially undesirable compounds in the edible seaweeds sugar kelp (*Saccharina latissima*) and winged kelp (*Alaria esculenta*) and health risk estimation for human consumption. *J Appl Phycol.* 2018;30(3):2047–60. <https://doi.org/10.1007/s10811-017-1343-8>
 16. Kim M, Kim J, Noh CH, Choi S, Joo YS, Lee KW. Monitoring arsenic species content in seaweeds produced off the southern coast of Korea and its risk assessment. *Environments.* 2020;7(9):68. <https://doi.org/10.3390/environments7090068>
 17. Zhao Y, Shang D, Ning J, Zhai Y. Arsenic and cadmium in the marine macroalgae (*Porphyra yezoensis* and *Laminaria Japonica*) – forms and concentrations. *Chem Speciation Bioavailability.* 2012;24(3):197–203. <https://doi.org/10.3184/095422912X13404690516133>
 18. Shinagawa A, Shiomi K, Yamanaka H, Kikuchi T. Selective determination of inorganic arsenic (III), (V) and organic arsenic in marine organisms. *Bull Jpn Soc Sci Fish.* 1983;49(1):75–8. <https://doi.org/10.2331/suisan.49.75>
 19. Zhao YF, Wu JF, Shang DR, Ning JS, Ding HY, Zhai YX. Arsenic species in edible seaweeds using *in vitro* biomimetic digestion determined by high-performance liquid chromatography inductively coupled plasma mass spectrometry. *Int J Food Sci.* 2014;2014:436347. <https://doi.org/10.1155/2014/436347>

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Наибольший вклад распределен следующим образом: В.М. Щукин – идея, планирование исследования, редактирование текста рукописи; Е.А. Хорольская – подбор литературы, сбор и систематизация данных, проведение эксперимента; Н.Е. Кузьмина – сбор, систематизация и обобщение данных, изложенных в нормативных документах, написание текста рукописи; И.П. Ремезова – редактирование текста рукописи, формулировка выводов.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Victor M. Shchukin elaborated the study idea, planned the study, and edited the manuscript. Elena A. Khorolskaya selected literature, collected and collated data, and conducted the experiment. Natalia E. Kuz'mina collected, collated, and consolidated data from regulatory documents; drafted the manuscript. Irina P. Remezova edited the manuscript and formulated the conclusions.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Щукин 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

Кузьмина Наталия Евгеньевна, д-р хим. наук

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

Ремезова Ирина Петровна, д-р фарм. наук,
профессор

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3456-8553>
i.p.remezova@pmedpharm.ru

Поступила 03.02.2023

После доработки 31.03.2023

Принята к публикации 22.05.2023

Online first 28.07.2023

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

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

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

Irina P. Remezova, Dr. Sci. (Pharm.),
Professor

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3456-8553>
i.p.remezova@pmedpharm.ru

Received 3 February 2023

Revised 31 March 2023

Accepted 22 May 2023

Online first 28 July 2023