



Научная статья

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТОДА ПОРОГА ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОПАСНОСТИ ДЛЯ НЕДОИЗУЧЕННЫХ В ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОМ ОТНОШЕНИИ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, ОБРАЗУЮЩИХСЯ В ПРОЦЕССЕ ТРАНСПОРТИРОВКИ ПИТЬЕВОЙ ВОДЫ

А.В. Алексеева, О.Н. СавостиковаЦентр стратегического планирования и управления медико-биологическими рисками здоровью,
Россия, 119121, г. Москва, ул. Погодинская, 10, стр. 1

Решение вопросов безопасности питьевой воды имеет большое значение в комплексе мероприятий, направленных на охрану здоровья населения. В соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями питьевая вода должна быть, в частности, безвредна по химическому составу и иметь благоприятные органолептические свойства. Особое значение представляет выявление факторов риска для здоровья населения, связанных с качеством питьевой воды. Обеспечение населения доброкачественной питьевой водой является актуальной проблемой, связанной в том числе с использованием новых материалов и реагентов. Основной проблемой при их гигиенической оценке является потенциальное увеличение риска для здоровья человека от употребления в питьевых целях водопроводной воды, загрязненной мигрирующими органическими соединениями и, несмотря на обнаруженные низкие концентрации каждого из соединений, они могут вызывать хронические неблагоприятные последствия для здоровья человека.

Порог токсикологической опасности (ПТО) представляет собой инструмент оценки риска, основанный на принципе установления порогового значения воздействия на человека химических веществ, не имеющих гигиенических нормативов, ниже которого существует очень низкая (95-процентная) вероятность превышения уровня приемлемого риска для здоровья человека. Представление о том, что существуют уровни воздействия, не вызывающие неблагоприятных последствий, заложено в установлении предельно допустимых концентраций (ПДК) для химических веществ с известными токсикологическими профилями. Принцип ПТО расширяет эту концепцию, предполагая, что минимальное значение может быть определено для многих химических веществ при отсутствии полной базы данных о токсичности на основе их химической структуры. Применение принципа ПТО может использоваться для оценки материалов для питьевого водоснабжения для выявления наличия риска для человека при потреблении питьевой воды, контактировавшей с современными материалами, по оценке результатов исследования полученных водных вытяжек и определения приоритетности химических веществ для дальнейшего их изучения и контроля.

Ключевые слова: водоснабжение, питьевая вода, гигиеническая оценка полимерных материалов, порог токсикологической опасности, полимеры, миграция, водный риск.

Воздействие факторов окружающей среды на здоровье населения относится к стратегическим социальным рискам для России. Но нередко они не осознаются или неверно трактуются обществом из-за отсутствия адекватной и достоверной информации.

Многочисленными исследованиями установлено, что антропогенное загрязнение питьевой воды, наряду с загрязнением атмосферного воздуха и почвы, является интенсивным фактором воздействия на состояние здоровья человека [1–7]. Продолжающееся загрязнение и совершенствование аналитических методов выявляют все больше антропогенных веществ в источниках питьевого водоснабжения, а также в воде, подготовленной до питьевого качества. Решение вопросов безопасности питьевой воды име-

ет большое значение в комплексе мероприятий, направленных на охрану здоровья населения. В соответствии с санитарно-эпидемиологическими требованиями питьевая вода должна быть безвредна по химическому составу и иметь благоприятные органолептические свойства. Особое значение представляет выявление факторов риска, связанных с качеством питьевой воды [1, 7]. В современных условиях обеспечение населения доброкачественной питьевой водой является актуальной проблемой, связанной в том числе с использованием новых материалов и реагентов в питьевом водоснабжении. В питьевой воде в виде смесей присутствует гетерогенная группа соединений антропогенного происхождения (например, алкилфенолы, фармацевтические пре-

© Алексеева А.В., Савостикова О.Н., 2023

Алексеева Анна Венидиктовна – кандидат медицинских наук, начальник отдела гигиены (e-mail: AAlekseeva@cspmz.ru; тел.: 8 (495) 540-61-71 (доб. 1661); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0422-8382>).

Савостикова Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, начальник отдела физико-химических методов исследования и экотоксикологии (e-mail: OSavostikova@cspmz.ru; тел.: 8 (495) 540-61-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7032-1366>).

параты, микропластики) и, несмотря на обнаруженные низкие концентрации каждого из соединений, может вызывать хронические неблагоприятные последствия для здоровья человека [8–11]. Фактически, даже если все компоненты смеси присутствуют в количествах, которые по отдельности не вызывают наблюдаемых эффектов, люди могут подвергаться неблагоприятному воздействию в результате хронического воздействия малых концентраций, которые могут действовать аддитивно, создавая большую токсичность [12, 13].

В настоящее время в Российской Федерации принята система гигиенического регламентирования, где утверждён принцип пороговости на все эффекты воздействия, а соблюдение нормативов (ПДК и др.) гарантирует отсутствие неблагоприятных эффектов для здоровья. Однако в мире определяется все больше химических веществ, не имеющих установленных гигиенических нормативов (ПДК). Идея о том, что для отдельных химических веществ могут быть определены пороги воздействия или безопасные уровни воздействия, на данный момент широко применяется в западной практике регулирующих органов при установлении допустимых суточных доз для химических веществ с известным химическим строением [14, 15]. Концепция предполагает, что низкий уровень воздействия с приемлемым риском может быть определен для многих химических веществ, в том числе с неизвестной токсичностью, на основе знания их химической структуры [16]. Манро и его коллеги использовали базу данных, содержащую результаты субхронических и хронических исследований на животных 613 химических веществ. Вещества представляли ряд промышленных химикатов, фармацевтических препаратов, пищевых химикатов, средств защиты окружающей среды и потребительских химикатов. В дальнейшем база данных наполнялась новыми исследованиями и на данный момент представлена в программных инструментах, таких как Toxtree (ТТ) и OECD Toolbox. Эта база данных используется для определения порога допустимого воздействия на человека для трех структурных классов и применяется при отсутствии данных о специфической токсичности веществ, относящихся к одному из этих классов. Для облегчения оценки опасности и риска химических веществ в 90-х гг. XX в. был введен метод порога токсикологической опасности (ПТО, Threshold of Toxicological Concern) [17, 18].

Порог токсикологической опасности представляет собой инструмент оценки риска, основанный на принципе установления порогового значения воздействия на человека химических веществ, не имеющих гигиенических нормативов, ниже которого существует очень низкая вероятность превышения уровня приемлемого риска для здоровья человека (95-процентная вероятность того, что любое химическое вещество, принадлежащее к рассматриваемому классу, не оказывает неблагоприятного

воздействия на человека) [19, 20]. Представление о том, что существуют уровни воздействия, не вызывающие неблагоприятных последствий, заложено в установлении допустимых суточных доз для химических веществ с известными токсикологическими профилями. Принцип ПТО расширяет эту концепцию, предполагая, что минимальное значение может быть определено для многих химических веществ при отсутствии полной базы данных о их токсичности на основе их химической структуры и известной токсичности химических веществ, которые имеют схожие структурные характеристики [21]. При этом метод ПТО сравнивает информацию о дозе вещества с порогом, ниже которого маловероятно возникновение какого-либо проявления воздействия. Некоторые группы химических веществ исключаются из метода. Это тяжелые металлы, соединения с чрезвычайно длительным периодом полураспада, которые демонстрируют очень большие видовые различия в биоаккумуляции и относятся к сильнодействующим генотоксичным канцерогенам (афлатоксиноподобные вещества, N-нитрозосоединения, азоксисоединения, стероиды и полигалогенированные дибензо-*p*-диоксины и дибензофураны), белки [20–22].

В методе ПТО используется классификация химических веществ Крамера для отнесения химического соединения к одному из трех структурных классов в зависимости от его структуры. Изначально использовалась база данных [23], содержащая данные субхронических и хронических исследований на животных 613 химических веществ. Для каждого класса в качестве порогового уровня экспозиции был выбран 5-й процентиль логарифмически нормального кумулятивного распределения уровней отсутствия наблюдаемого воздействия (NOEL), к которому был добавлен 100-кратный коэффициент неопределенности, учитывающий межвидовые и внутривидовые различия, и масса тела взрослого человека по умолчанию равная 60 кг, что привело к обоснованию ПТО. Пороги воздействия на человека для этих структурных классов составляют 1800, 540 и 90 мкг/человек/сут соответственно [24–26] (табл. 1). То есть для химического вещества, относящегося к классу I, уровень воздействия менее 1800 мкг в день не приводит к риску для здоровья, даже если имеются только ограниченные токсикологические данные о веществе. Предполагается, что масса тела взрослого человека составляет 60 кг, пороговое значение также может быть записано как 30 мкг/кг массы тела/сут.

Пороги воздействия, установленные для каждого уровня ПТО, основаны на оценке существующих данных о токсичности химических веществ на каждом уровне. Однако общепризнанно, что те химические вещества, по которым отсутствуют данные о токсичности, могут быть отнесены к соответствующему уровню ПТО на основе оценки химической структуры.

Значения ПТО – классификация химических веществ

Классификация	ПТО, мкг/сут	ПТО, мкг/кг массы тела в сутки
Потенциальные мутатенные и / или канцерогенные вещества	0,15	0,0025
Фосфоорганические соединения и карбаматные вещества с антихолинэстеразной активностью	18	0,3
Класс Крамера 3	90	1,5
Класс Крамера 2	540	9,0
Класс Крамера 1	1800	30

Ученые определили, что самые низкие значения ПТО составляют 0,15 мкг/сут (0,0025 мкг/кг/сут). Эта категория присваивается любому соединению с информацией о генотоксичности / мутагенности [24, 27].

Соединения, не относящиеся к потенциальным мутатенным и / или канцерогенным веществам, фосфоорганическим соединениям и карбаматам, относятся к трем структурным классам на основании Деревя решений по Крамеру¹. Дерево включает 33 вопроса, в которых используются признанные пути метаболической дезактивации и активации и данные о токсичности. Дерево решений разработано таким образом, что соединения, для которых метод ПТО не подходит, исключаются на ранней стадии. Использование дерева решений обеспечивает структурированный подход, позволяющий последовательно применять метод ПТО к риску химических веществ. Базы данных постоянно обновляются [28, 29], но поскольку базы данных могут не включать некоторые химические вещества, соответственно их не следует рассматривать по данному принципу.

Структурные классы Крамера были определены следующим образом: класс Крамера 1 – это вещества простой химической структуры с известными путями метаболизма и низкой потенциальной токсичностью; класс Крамера 2 содержит промежуточные вещества, они обладают менее безвредной структурой, чем вещества класса 1, но не имеют признаков токсичности, характерных для класса 3; класс Крамера 3 содержит структурные особенности, которые могут предполагать значительную токсичность. Таким образом, присвоение материалу точного класса Крамера является важным шагом для сохранения достоверности оценки риска.

На основе полученной информации было создано несколько программных платформ, позволяющих свести к минимуму субъективность и последовательно применять дерево решений Крамера для любого химического вещества, требующего оценки. Дерево решений было реализовано в программных

инструментах, таких как Toxtree (ТТ) [30] и OECD Toolbox (ТВ) [31]. Наблюдалось несоответствие между ТТ и ТВ. В общей сложности 165 материалов (16 %) показали разные результаты двух программ. Выявляются критические контрольные точки в дереве решений. Обсуждаются стратегии и рекомендации по определению класса Крамера для различных химических классов [31, 32].

Toxtree – это свободно доступное программное обеспечение с открытым исходным кодом, которое было заказано для разработки Европейским химическим бюро Объединенного исследовательского центра Европейской комиссии исключительно с целью определения классификации химических веществ Крамера. Более поздние версии Toxtree включали дополнительные схемы, такие как раздражения слизистых оболочек, BfR / SICRET и схему Verhaar [33].

OECD QSAR Toolbox был заказан для разработки Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР). Схема классификации Крамера была включена в качестве модуля. Хотя данные системы были разработаны на основе одного и того же дерева решений Крамера, интерпретация каждого правила в двух программах может различаться².

Зарубежные организации, такие как Health Canada³, Australia's National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS)⁴ и Food Standards Australia New Zealand (FSANZ) [34], рассматривают ПТО в качестве инструмента для определения приоритетов и скрининга на основе рисков. Закон о контроле над токсичными веществами (TSCA) обязывает Агентство по охране окружающей среды США определять приоритетность химических веществ в торговле на основе рисков, а затем для высокоприоритетных веществ проводить оценку риска здоровью, которая объединяет данные токсикологических исследований с информацией о воздействии [22]. Метод ПТО можно использовать в качестве фильтра для определения необходимости и очередности токсикологического исследования и не

¹ TOXNET Databases [Электронный ресурс]. – URL: <https://toxnet.nlm.nih.gov/cpdb/> (дата обращения: 15.02.2023).

² The OECD QSAR Toolbox [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.oecd.org/chemicalsafety/oecd-qsar-toolbox.htm> (дата обращения: 17.03.2023).

³ Health Canada [Электронный ресурс] // Government of Canada. – URL: <https://www.canada.ca/en/health-canada.html> (дата обращения: 18.03.2023).

⁴ Australia's National Industrial Chemicals Notification and Assessment Scheme (NICNAS) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.nicnas.gov.au/> (дата обращения: 18.03.2023).

проводить его в случаях, когда реальное воздействие химического вещества намного ниже уровней, при которых можно было бы ожидать проявления биологического действия – ситуация, которая в законодательстве REACH называется «незначительным воздействием». Работы [19, 35] подчеркивают возможное сокращение количества испытаний на животных, которое может быть результатом применения ПТО.

Метод ПТО используется для оценки безопасности косметических средств местного применения [36–38]. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (EFSA) использует подход ПТО для оценки пестицидов в подземных водах [39]. Независимые комитеты по непищевым продуктам (SCCP, SCHER и SCHENIHR) оценили потенциальное применение ПТО и пришли к выводу, что подход является научно приемлемым для оценки неканцерогенного риска здоровью человека, вызванного химическими веществами, которые присутствуют в следовых количествах [40]. Метод ПТО также применяется для оценки безопасности пищевых продуктов (пищевые ароматизаторы), для смесей веществ, для определения внутреннего воздействия химических веществ (ПТО) [41], для растительных экстрактов (Botanical-TO), для определения экологического порога токсикологической опасности (eco-ПТО) [42–44].

В Нидерландах в рамках совместной программы компаний по производству питьевой воды был разработан подход под названием «Качество питьевой воды для XXI века (Q21)». Целевые значения для антропогенных загрязнителей питьевой воды были получены с использованием подхода порога токсикологической опасности (ПТО) [45], где для отдельных генотоксических и стероидных эндокринных химических веществ порог составляет 0,01 мкг/л. Для всех других органических химических веществ целевое значение составляет 0,1 мкг/л. Целевое значение общей суммы генотоксических химических веществ, общей суммы стероидных гормонов и общей суммы всех других органических химических веществ составляет 0,01, 0,01 и 1,0 мкг/л соответственно.

В работах [46, 47] установлены уровни для питьевого водоснабжения на уровне 37 мкг/л для веществ I класса по Крамеру и 4 мкг/л для веществ III класса по Крамеру, с учетом влияния на репродук-

тивную функцию для веществ III класса по Крамеру – 3 мкг/л. Авторы работ считают, что оценка токсикологического риска загрязняющих веществ в источниках питьевого водоснабжения необходима для выявления потенциальных рисков для здоровья и определения приоритетности химических веществ для дальнейшего их изучения и мониторинга. В рассматриваемых работах [45–47] ведется расчет либо на потребление 2 л питьевой воды на человека в день, либо с учетом 10 % допустимого суточного вклада воды для соединений, обладающих пороговым действием, либо с учетом непорогового риска развития рака до $10^{(-6)}$ в течение жизни.

Таким образом, **цель исследования** – апробировать возможность применения метода ПТО для оценки материалов для питьевого водоснабжения на примере выявления возможного риска здоровью населения при потреблении питьевой воды, контактировавшей с материалом цельнотканевого шланга с полиэтиленовым покрытием для реконструкции питьевых трубопроводов по оценке результатов исследования полученных вытяжек.

Материалы и методы. В работе проведено исследование цельнотканевого шланга с полиэтиленовым покрытием, предназначенного для реконструкции питьевых трубопроводов, термальной воды, бытовых и промышленных сточных вод в агрированных условиях, путем получения из образца водных вытяжек.

Готовые образцы представляли собой отрезки рукава белого цвета с гладкой внутренней поверхностью из полиэтилена и синтетическим тканевым материалом с наружной стороны. Оценка образцов выполнена с учетом Единых требований⁵, также исследованы показатели, не являющиеся обязательными для оценки полимерных материалов, используемых в питьевом водоснабжении.

Образцы предварительно подготавливали в соответствии с методическими указаниями МУ 2.1.4.2898-11 «Санитарно-эпидемиологические исследования (испытания) материалов, реагентов и оборудования, используемых для водоочистки и водоподготовки»⁶. Соотношение площади исследуемого материала и объема контактирующей воды составляло 1 см² на 1 см³. В качестве исходной воды для приготовления водных вытяжек использовали дистиллированную воду. Вытяжки настаивали

⁵ Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к продукции (товарам), подлежащей санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю) / утв. Решением Комиссии Таможенного союза от 28 мая 2010 г. № 299 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/902249109> (дата обращения: 11.04.2023).

⁶ МУ 2.1.4.2898-11. Санитарно-эпидемиологические исследования (испытания) материалов, реагентов и оборудования, используемых для водоочистки и водоподготовки: методические указания / утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации и введены в действие 12.07.2011 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200089967> (дата обращения: 11.04.2023).

при температуре +20 и +37 °С. В качестве контроля использовали вышеуказанные типы вод для адекватной гигиенической оценки. Отбор проб опытной (водная вытяжка) и контрольной воды для идентификации и количественного определения труднолетучих органических веществ проводили на 5-е и 7-е сутки исследований хромато-масс-спектрометрическим методом.

Результаты и их обсуждение. При анализе пятисуточной водной вытяжки при 37 °С из цельнотканевого шланга с полиэтиленовым покрытием идентифицировано 22 органических соединения и при 20 °С – 15 органических соединений. Большинство идентифицированных веществ обнаружено в низких концентрациях; у ряда из них не установлены предельно допустимые уровни их содержания в питьевой воде. Соединения относятся в основном к кислородсодержащим соединениям, среди которых необходимо отметить фенолы и альдегиды, кетоны, органические кислоты, сложные эфиры и фталаты. Кроме того, идентифицировано азот- и фосфорсодержащие соединения: бензотиазол в концентрации 0,102 мг/л, использующееся в химической промышленности. В наибольшей концентрации по данным хромато-масс-спектрометрического метода, помимо бензотиазола, обнаружен тетрагидрофурфуриловый эфир (0,437 мг/л при 37 °С и 0,088 мг/л при 20 °С) и ди-трет-бутил-оксапиридекадиендион (0,345–0,136 мг/л), не нормированные в питьевом водоснабжении.

При анализе семисуточной водной вытяжки идентифицировано 15 органических соединений при 37 °С и 12 – при 20 °С. Идентифицированные вещества обнаружены в низких концентрациях, у большинства из них не установлены предельно допустимые уровни их содержания в питьевой воде. В наибольшей концентрации по данным хромато-масс-спектрометрического метода обнаружены пентадеканолы, гексадеканолы, 2,4 ди-трет-бутилфенол, ди-трет-бутил-оксапиридекадиендион, ди-трет-бутилбензохинон не нормированные в питьевом водоснабжении.

Таким образом хромато-масс-спектрометрические исследования выявили, что при низком общем уровне концентраций химических соединений в водных вытяжках список определяемых веществ достаточно обширен и для большинства из них не установлены предельно допустимые уровни содержания в питьевой воде. Также показано, что на интенсивность миграции влияют многие факторы: в нашем случае в условиях опыта различалось время контакта с водой и температура окружающей среды.

Для определения возможного влияния на здоровье человека идентифицированных химических веществ в вытяжках из цельнотканевого шланга с полиэтиленовым покрытием, предназначенного для реконструкции питьевых трубопроводов, проведена классификация соединений, не имеющих гигиенического норматива в питьевой воде, по классам Крамера с помощью программных обеспечений Toxtree и OECD Toolbox (табл. 2).

По 6 веществам не обнаружено информации о принадлежности их к указанным выше классам. Данные соединения также не включены в классификацию канцерогенных веществ (по МАИР).

В табл. 3 и 4 приведено сравнение концентраций идентифицированных соединений в исследованных вытяжках по отношению к порогу токсикологической опасности, ниже которого маловероятно возникновение какого-либо проявления воздействия. Перерасчет полученных концентраций (мг/л) в дозовые значения (мкг/сут) произведен из расчета, что суточное водопотребление человека составляет 3 л (по МУ 2.1.5.720-98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования»⁷). Значения концентраций идентифицированных соединений были взяты из серии исследований, проведенных при 37 °С как для наиболее агровированных условий. В случаях получения разных результатов оценки по данным программных обеспечений Toxtree и OECD Toolbox для соединений устанавливали наиболее высокий класс Крамера.

Анализ полученных данных показал, что содержание в вытяжках таких веществ, как 4-метил-8-аминохинолин (при исследовании пятидневных вытяжек), пропиленкарбонат, метиловый эфир 3-оксо,2-пентилциклопентануксусной кислоты (при исследовании семидневных вытяжек) превышает порог токсикологической опасности при пересчете полученных концентраций на дозовое значение, что указывает на наличие возможного риска для здоровья человека. Превышение ПТО свидетельствует о необходимости поиска новых данных и проведения токсикологических экспериментов для сбора доказательной базы их безопасности. Таким образом, в результате проведенных исследований нельзя с полной уверенностью подтвердить безопасность использования исследованного цельнотканевого шланга с полиэтиленовым покрытием, предназначенного для транспортировки питьевой воды.

⁷ МУ 2.1.5.720-98. Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования / утв. и введ. в действие Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 15 октября 1998 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200006903> (дата обращения: 12.04.2023).

Классы Крамера, определенные с помощью программных обеспечений Toxtree и OECD Toolbox, идентифицированные в вытяжках соединений

№	Соединение	CAS	Класс Крамера, Toxtree	Класс Крамера, Toolbox
1.	Тетрадецен	1120-36-1	Низкий (класс I)	Низкий (класс I)
2.	Триметил1-додеканол	6750-34-1	Информация по соединению отсутствует	Информация по соединению отсутствует
3.	Феноксизтанол	122-99-6	Промежуточный (Класс II)	Промежуточный (Класс II)
4.	2,4- ди-трет-бутилфенол	96-76-4	Низкий (класс I)	Низкий (класс I)
5.	Циклопентанон	120-92-3	Промежуточный (Класс II)	Промежуточный (Класс II)
6.	2-Циклопентил-циклопентанон	4884-24-6	Информация по соединению отсутствует	Промежуточный (Класс II)
7.	2-Циклопентилиден-циклопентанон	825-25-2	Информация по соединению отсутствует	Промежуточный (Класс II)
8.	Трибутилацетилцитрат	77-90-7	Правила Крамера с расширениями Низкий (класс I). Доработанное дерево решений Крамера. Высокий (класс III)	Низкий (класс I)
9.	Метилловый эфир 3-оксо-2-пентилциклопентануксусной кислоты	24851-98-7	Промежуточный (Класс II) Доработанное дерево решений Крамера Низкий (класс I)	Высокий (класс III)
10.	Диизобутилфталат	84-69-5	Низкий (класс I) Раздражает кожу	Низкий (класс I)
11.	Окспиродекадиендион-ди-трет-бутил	82304-66-3	Информация по соединению отсутствует	Информация по соединению отсутствует
12.	2,5-ди-трет-Бутил-1,4-бензохинон	2460-77-7	Информация по соединению отсутствует	Промежуточный (Класс II)
13.	4-Метил-8-аминохинолин	62748-01-0	Информация по соединению отсутствует	Высокий (класс III)
14.	Тетраметилиндол	27505-79-9	Информация по соединению отсутствует	Информация по соединению отсутствует
15.	Нитрозометан	865-40-7	Информация по соединению отсутствует	Высокий (класс III)
16.	(3,5-Диметил-1-пиперидинил) (4-морфолил) метанон)	349118-92-9	Информация по соединению отсутствует	Информация по соединению отсутствует
17.	Бензотиазол	95-16-9	Высокий (класс III). Доработанное дерево решений Крамера. Промежуточный (класс II).	Высокий (класс III)
18.	Тетрадекан	629-59-4	Низкий (класс I)	Низкий (класс I)
19.	5-Тридецен	25524-42-9	Информация по соединению отсутствует	Информация по соединению отсутствует
20.	2,4-Ди-трет-бутилфенол	96-76-4	Низкий (класс I)	Низкий (класс I)
21.	3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегид	1620-98-0	Информация по соединению отсутствует	Высокий (класс III)
22.	Гексадекановая к-та	57-10-3	Низкий (класс I)	Низкий (класс I)
23.	Бутоксизтоксиэтилацетат	124-17-4	Низкий (класс I)	Низкий (класс I)
24.	Пропиленкарбонат	108-32-7	Высокий (класс III). Пересмотренное дерево решений Крамера. Низкий (класс I)	Высокий (класс III)
25.	Сложный эфир пропионовой кислоты	74381-40-1	Информация по соединению отсутствует	Информация по соединению отсутствует
26.	1,6-Диоксациклододекан-7,12-дион	777-95-7	Информация по соединению отсутствует	Низкий (класс I)

Таблица 3

Показатели качества воды (водных вытяжек) в статическом эксперименте в сравнении с порогом токсикологической опасности для данных веществ (вода дистиллированная; время настаивания – 5 суток; температура воды – $37 \pm 0,5$ °C)

№	Соединение	CAS	Концентрация, мг/л	Класс Крамера	ПТО, мкг/сутки, не более	Поступление с питьевой водой, мкг/сутки
1	Тетрадецен	1120-36-1	0,005	Низкий (класс I)	1800	15
2	Триметил1-додеканол	6750-34-1	0,008	Информация по соединению отсутствует		
3	Феноксизтанол	122-99-6	0,023	Промежуточный (Класс II)	540	69
4	2,4- ди-трет-Бутилфенол	96-76-4	0,014	Низкий (класс I)	1800	42
5	Циклопентанон	120-92-3	0,007	Промежуточный (Класс II)	540	21
6	2-Циклопентил-циклопентанон	4884-24-6	0,092	Промежуточный (Класс II)	540	276
7	2-Циклопентилиден-циклопентанон	825-25-2	0,046	Промежуточный (Класс II)	540	138
8	Трибутилацетилицитрат	77-90-7	0,012	Высокий (класс III)	90	36
9	Метиловый эфир 3-оксо-2-пентилциклопентануксусной кислоты	24851-98-7	0,015	Высокий (класс III)	90	45
10	Динзобутилфталат	84-69-5	0,051	Низкий (класс I)	1800	153
11	Оксаспиродекадиендион-ди-трет-бутил	82304-66-3	0,345	Нет информации		
12	2,5-ди-трет-Бутил-1,4-бензохинон	2460-77-7	0,014	Промежуточный (Класс II)	540	42
13	4-Метил-8-аминохинолин	62748-01-0	0,032	Высокий (класс III)	90	96
14	Тетраметилиндол	27505-79-9	0,017	Информация по соединению отсутствует		
15	Нитрозометан	865-40-7	0,01	Высокий (класс III)	90	30
16	(3,5-Диметил-1-пиперидинил) (4-морфолил) метанол	349118-92-9	0,091	Информация по соединению отсутствует		

Таблица 4

Показатели качества воды (водных вытяжек) в статическом эксперименте в сравнении с порогом токсикологической опасности для данных веществ (вода дистиллированная; время настаивания – 7 суток; температура воды – $37 \pm 0,5$ °C)

№	Соединение	CAS	Концентрация, мг/л	Класс Крамера	ПТО, мкг\сутки, не более	Поступление с питьевой водой, мкг/сутки
1	Тетрадекан	629-59-4	0,015	Низкий (класс I)	1800	45
2	5-Тридецен	25524-42-9	0,028	Информация по соединению отсутствует		
3	Пентадеканолы (3 изомерных соединения)	629-76-5	0,050	Низкий (класс I)	1800	150
4	Гексадеканол (2 изомерных соединения)	36653-82-4	0,049	Низкий (класс I)	1800	147
5	2,4-Ди-трет-бутилфенол	96-76-4	0,034	Низкий (класс I)	1800	102
6	3,5-Ди-трет-бутил-4-гидроксibenзальдегид	1620-98-0	0,008	Высокий (класс III)	90	24
7	6,8-Диоксапентадекан	-	0,018	Информация по соединению отсутствует		
8	Гексадекановая к-та	57-10-3	0,043	Низкий (класс I)	1800	129
9	Бутокситоксизтилацетат	124-17-4	0,012	Высокий (класс III)	90	36
11	Пропиленкарбонат	108-32-7	0,037	Высокий (класс III)	90	111
12	Сложный эфир пропионовой кислоты	74381-40-1	0,033	Информация по соединению отсутствует	-	-
13	Метиловый эфир 3-оксо,2-пентилциклопентануксусной кислоты	24851-98-7	0,032	Высокий (класс III)	90	96

№	Соединение	CAS	Концентрация, мг/л	Класс Крамера	ПТО, мкг/сутки, не более	Поступление с питьевой водой, мкг/сутки
14	Ди-трет-бутил-оксапиродекадиендион	82304-66-3	0,050	Информация по соединению отсутствует	-	-
15	2,5-Ди-трет-бутил-1,4-бензохинон	2460-77-7	0,037	Промежуточный (Класс II)	540	111
16	1,6-Диоксапиклододекан-7,12-дион	777-95-7	0,005	Низкий (класс I)	1800	15
17	Гексадекановая	57-10-3	0,014	Низкий (класс I)	1800	42

Выводы. Основной проблемой при гигиенической оценке современных материалов является потенциальное увеличение риска для здоровья человека от употребления в питьевых целях водопроводной воды, загрязненной мигрирующими органическими соединениями [48, 49]. Полное отсутствие каких-либо следов загрязняющих веществ в транспортируемой питьевой воде является невозможным, поскольку современные аналитические методы позволяют обнаруживать очень низкие концентрации, а полностью предотвратить миграцию на данном этапе развития промышленности нереально. Проводятся исследования по разработке новых пластификаторов, поиск соединений, обеспечивающих хорошие механические свойства материала, но с ограниченной, нулевой миграцией, устойчивостью к экстракции и низкой летучестью.

В настоящее время возможность применения метода ПТО для оценки материалов для питьевого водоснабжения позволит выявить наличие возможного риска для человека при потреблении питьевой воды, контактировавшей в том числе с полимерными материалами, по оценке результатов исследования полученных водных вытяжек.

Дискуссионным остается вопрос расчета дозы поступающего с водой соединения. В работе проведен расчет, исходя из возможного потребления 3 л в день, согласно МУ 2.1.5.720-98 «Обоснование гигиенических нормативов химических веществ в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования»⁷. Таким образом, верхний предел концентрации на основе ПТО для высокого (III) класса составляет 30 мкг/л в питьевой воде. С учетом влияния на репродуктивную функцию и возможность развития отдаленных последствий – порог в 0,03 мкг/л в питьевой воде. В Руководстве по оценке риска для здоровья населения (Р 2.1.10.1920-04⁸) проводится расчет риска исходя из суточного потребления воды – 2 л в сутки, следовательно, при таком расчете верхний предел концентрации соединений изменится в большую сторону.

В результате проведенной работы с позиции гигиенической оценки цельнотканевого шланга с полиэтиленовым покрытием сделано заключение о его несоответствии ЕврАзЭС «Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю)» для труб, предлагаемых в системы питьевого водоснабжения в связи с миграцией в питьевую воду органических загрязнений, не нормированных в питьевой воде, и повышенной цветностью и мутностью водной вытяжки (последние показатели в статье не рассматривались).

Основными неопределенностями выполненных исследований являются: условность приравнивания к питьевой воде вытяжек из полимерных труб; использование стандартных факторов экспозиции для общего населения без учета наиболее чувствительных групп, использование для расчетов максимальных концентраций анализируемых веществ, что может приводить к завышению полученных оценок рисков. С другой стороны, в работе не проведен учет суммирования воздействия всех рассматриваемых соединений, и риск для здоровья человека из-за совместного воздействия оцениваемых соединений считается незначительным.

Таким образом, метод ПТО представляет собой достаточно простой практический инструмент, позволяющий оценить риск для здоровья человека ненормированных и недоизученных в токсикологическом отношении химических соединений, присутствующих в питьевой воде, и обратить внимание на соединения с предполагаемой высокой токсичностью, а также сделать оценку материалов, реагентов и оборудования, используемых для водоочистки и водоподготовки, более «правильной» с точки зрения учета возможного риска при их применении для здоровья населения.

Финансирование. Исследования проводились в рамках государственного задания по теме НИР, регистрационный номер 123040500002-3, в ФГБУ «ЦСП» ФМБА России.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

⁸ Р 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду / утв. и введ. в действие Первым заместителем Министра здравоохранения Российской Федерации, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации Г.Г. Онищенко 5 марта 2004 г. [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовых и нормативно-технических документов. – URL: <https://docs.cntd.ru/document/1200037399> (дата обращения: 12.04.2023).

Список литературы

1. Рахманин Ю.А. Загрязнение водных экосистем и проблемы качества питьевой воды // Вестник РАЕН. – 2022. – Т. 22, № 4. – С. 38–44. DOI: 10.52531/1682-1696-2022-22-4-38-44
2. Рахманин Ю.А. Актуализация проблем экологии человека и гигиены окружающей среды и пути их решения // Гигиена и санитария. – 2012. – Т. 91, № 5. – С. 4–8.
3. Рахманин Ю.А., Михайлова Р.И., Алексеева А.В. Бутилированные питьевые воды как фактор повышения качества жизни // Контроль качества продукции. – 2015. – № 9. – С. 14–19.
4. Определение дополнительного риска здоровью населения за счёт загрязняющих веществ, поступающих в атмосферный воздух при эксплуатации дорожно-автомобильного комплекса / Ю.А. Рахманин, А.В. Леванчук, О.И. Копытенкова, Н.М. Фролова, А.М. Сазонова // Гигиена и санитария. – 2018. – Т. 97, № 12. – С. 1171–1178. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1171-1178
5. Воздействие атмосферных загрязнений на здоровье населения: диагностика, оценка и профилактика / С.В. Кузьмин, Н.С. Додина, Т.А. Шашина, В.А. Кислицин, М.А. Пинигин, О.В. Бударина // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 10. – С. 1145–1150. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1145-1150
6. Актуальные проблемы комплексной гигиенической характеристики факторов городской среды и их воздействия на здоровье населения / Ю.А. Рахманин, С.И. Иванов, С.М. Новиков, Ю.А. Ревазова, И.В. Русаков // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 5–7.
7. Рахманин Ю.А., Онищенко Г.Г. Гигиеническая оценка питьевого водообеспечения населения Российской Федерации: проблемы и пути рационального их решения // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 10. – С. 1158–1166. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1158-1166
8. Per- and polyfluoroalkyl substances in water and wastewater: A critical review of their global occurrence and distribution / S. Kurwadkar, J. Dane, S.R. Kanel, M.N. Nadagouda, R.W. Cawdrey, B. Ambade, G.C. Struckhoff, R. Wilkin // Sci. Total Environ. – 2022. – Vol. 809. – P. 151003. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.151003
9. What have we known so far about microplastics in drinking water treatment? A timely review / J. Xue, S.H. Samaei, J. Chen, A. Doucet, K.T.W. Ng // Front. Environ. Sci. Eng. – 2022. – Vol. 16, № 5. – P. 58. DOI: 10.1007/s11783-021-1492-5
10. Acarer S. Abundance and characteristics of microplastics in drinking water treatment plants, distribution systems, water from refill kiosks, tap waters and bottled waters // Sci. Total Environ. – 2023. – Vol. 884. – P. 163866. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.163866
11. Occurrence of multiclass endocrine disrupting compounds in a drinking water supply system and associated risks / S.Y. Wee, A.Z. Aris, F.M. Yusoff, S.M. Praveena // Sci. Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 17755. DOI: 10.1038/s41598-020-74061-5
12. Affiliations expand S.Q. Occurrence of Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in Brazilian Water and the Risks They May Represent to Human Health / S.F. de Aquino, E.M.F. Brandt, S.E.C. Bottrel, F.B.R. Gomes, S. de Queiroz Silva // Int. J. Environ. Res. Public Health. – 2021. – Vol. 18, № 22. – P. 11765. DOI: 10.3390/ijerph182211765
13. Lazofsky A., Buckley B. Recent Trends in Multiclass Analysis of Emerging Endocrine Disrupting Contaminants (EDCs) in Drinking Water // Molecules. – 2022. – Vol. 27, № 24. – P. 8835. DOI: 10.3390/molecules27248835
14. Probabilistic risk assessment – the keystone for the future of toxicology / A. Maertens, E. Golden, T.H. Luechtefeld, S. Hoffmann, K. Tsaion, T. Hartung // ALTEX. – 2022. – Vol. 39, № 1. – P. 3–29. DOI: 10.14573/altex.2201081
15. Utilizing Threshold of Toxicological Concern (TTC) with High Throughput Exposure Predictions (HTE) as a Risk-Based Prioritization Approach for thousands of chemicals / G. Patlewicz, J.F. Wambaugh, S.P. Felter, T.W. Simon, R.A. Becker // Comput. Toxicol. – 2018. – Vol. 7. – P. 58–67. DOI: 10.1016/j.comtox.2018.07.002
16. Kroes R., Kleiner J., Renwick A. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment // Toxicol. Sci. – 2005. – Vol. 86, № 2. – P. 226–230. DOI: 10.1093/toxsci/kfi169
17. Munro I.C. Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop // Regul. Toxicol. Pharmacol. – 1990. – Vol. 12, № 1. – P. 2–12. DOI: 10.1016/s0273-2300(05)80042-x
18. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern / I.C. Munro, R.A. Ford, E. Kennepohl, J.G. Sprenger // Food Chem. Toxicol. – 1996. – Vol. 34, № 9. – P. 829–867. DOI: 10.1016/s0278-6915(96)00049-x
19. Hartung T. Thresholds of Toxicological Concern – Setting a threshold for testing below which there is little concern // ALTEX. – 2017. – Vol. 34, № 3. – P. 331–351. DOI: 10.14573/altex.1707011
20. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet / R. Kroes, A.G. Renwick, M. Cheeseman, J. Kleiner, I. Mangelsdorf, A. Piersma, B. Schilter, J. Schlatter [et al.] // Food Chem. Toxicol. – 2004. – Vol. 42, № 1. – P. 65–83. DOI: 10.1016/j.fct.2003.08.006
21. US EPA Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods [Электронный ресурс] // Regulations.gov. – URL: <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OPPT-2017-0559-0584&contentType=pdf> (дата обращения: 03.03.2023).
22. Reviewing New Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA). Statistics for the New Chemicals Review Program under TSCA [Электронный ресурс] // US EPA. – URL: <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/statistics-new-chemicals-review> (дата обращения: 05.03.2023).
23. Cramer G.M., Ford R.A., Hall R.L. Estimation of toxic hazard – a decision tree approach // Food Cosmet. Toxicol. – 1978. – Vol. 16, № 3. – P. 255–276. DOI: 10.1016/s0015-6264(76)80522-6
24. Nelms M.D., Patlewicz G. Derivation of New Threshold of Toxicological Concern Values for Exposure via Inhalation for Environmentally-Relevant Chemicals // Front. Toxicol. – 2020. – Vol. 2. – P. 580347. DOI: 10.3389/ftox.2020.580347
25. Munro I.C., Renwick A.G., Danielewska-Nikiel B. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment // Toxicol. Lett. – 2008. – Vol. 180, № 2. – P. 151–156. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.05.006

26. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC) // *EFSA Journal*. – 2012. – Vol. 10, № 7. – P. 2750. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2750
27. Snodin D.J., McCrossen S.D. Mutagenic impurities in pharmaceuticals: a critique of the derivation of the cancer TTC (Threshold of Toxicological Concern) and recommendations for structural-class-based limits // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 67, № 2. – P. 299–316. DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.08.014
28. Patel A., Joshi K., Rose J., Laufersweiler M., Felter S.P., Api A.M. Bolstering the existing database supporting the non-cancer Threshold of Toxicological Concern values with toxicity data on fragrance-related materials // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 116. – P. 104718. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104718
29. European Food Safety Authority and World Health Organization. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree // *EFSA Supporting Publications*. – 2016. – Vol. 13, № 3. – P. 1006E. DOI: 10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006
30. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software / G. Patlewicz, N. Jeliaskova, R.J. Safford, A.P. Worth, B. Aleksiev // *SAR QSAR Environ. Res.* – 2008. – Vol. 19, № 5–6. – P. 495–524. DOI: 10.1080/10629360802083871
31. Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment / S. Bhatia, T. Schultz, D. Roberts, J. Shen, L. Kromidas, A.M. Api // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 1. – P. 52–62. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.11.005
32. Nelms M.D., Pradeep P., Patlewicz G. Evaluating potential refinements to existing Threshold of Toxicological Concern (TTC) values for environmentally-relevant compounds // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 109. – P. 104505. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.104505
33. Lapenna S., Worth A. Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity – implications for its implementation in Toxtree // *JRC Scientific and Technical Report*. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2011. – 39 p. DOI: 10.2788/39716
34. Risk profile – Proposal P1034. Chemical Migration from Packaging into Food [Электронный ресурс] // EFSA, WHO. – 2016. – URL: <http://www.foodstandards.gov.au/code/proposals/Documents/P1034%20Packaging%20CFS%20SD3%20Risk%20Profile%20Mar2016.pdf> (дата обращения: 17.03.2023).
35. Are Non-animal Systemic Safety Assessments Protective? A Toolbox and Workflow / A.M. Middleton, J. Reynolds, S. Cable, M.T. Baltazar, H. Li, S. Bevan, P.L. Carmichael, M.P. Dent [et al.] // *Toxicol. Sci.* – 2022. – Vol. 189, № 1. – P. 124–147. DOI: 10.1093/toxsci/kfac068
36. Application of the threshold of toxicological concern approach to ingredients in personal and household care products / K. Blackburn, J.A. Stickney, H.L. Carlson-Lynch, P.M. McGinnis, L. Chappell, S.P. Felter // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2005. – Vol. 43, № 3. – P. 249–259. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.08.007
37. Thresholds of Toxicological Concern for cosmetics-related substances: New database, thresholds, and enrichment of chemical space / C. Yang, S.M. Barlow, K.L. Muldoon Jacobs, V. Vitcheva, A.R. Boobis, S.P. Felter, K.B. Arvidson, D. Keller [et al.] // *Food Chem. Toxicol.* – 2017. – Vol. 109, Pt 1. – P. 170–193. DOI: 10.1016/j.ft.2017.08.043
38. Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients / R. Kroes, A.G. Renwick, V. Feron, C.L. Galli, M. Gibney, H. Greim, R.H. Guy, J.C. Lhuguenot, J.J. van de Sandt // *Food Chem. Toxicol.* – 2007. – Vol. 45, № 12. – P. 2533–2562. DOI: 10.1016/j.ft.2007.06.021
39. Utilizing relative potency factors (RPF) and threshold of toxicological concern (TTC) concepts to assess hazard and human risk assessment profiles of environmental metabolites: a case study / C. Terry, R.J. Rasoulpour, S. Knowles, R. Billington // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2015. – Vol. 71, № 2. – P. 301–317. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.12.010
40. SCCP/SCHER/SCENIHR preliminary report on: the Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for the Safety Assessment of Chemical Substances / H. Atrup, P. Calow, W. Dekant, H. Greim, H. Wojciech, C. Janssen, B. Jansson, H. Komulainen [et al.]. – Scientific Committee on Health and Environmental Risks, 2008.
41. Challenges in working towards an internal threshold of toxicological concern (iTTC) for use in the safety assessment of cosmetics: Discussions from the Cosmetics Europe iTTC Working Group workshop / C.A. Ellison, K.L. Blackburn, P.L. Carmichael, H.J. Clewell 3rd, M.T.D. Cronin, B. Desprez, S.E. Escher, S.S. Ferguson [et al.] // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2019. – Vol. 103. – P. 63–72. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.01.016
42. Plugge H., Das N., Kostal J. Toward a Universal Acute Fish Threshold of Toxicological Concern // *Environ. Toxicol. Chem.* – 2021. – Vol. 40, № 6. – P. 1740–1749. DOI: 10.1002/etc.4991
43. Use of the Species Sensitivity Distribution Approach to Derive Ecological Threshold of Toxicological Concern (eco-TTC) for Pesticides / C. Rizzi, S. Villa, A.S. Cuzzeri, A. Finizio // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2021. – Vol. 18, № 22. – P. 12078. DOI: 10.3390/ijerph182212078
44. Defining the Human-Biota Thresholds of Toxicological Concern for Organic Chemicals in Freshwater: The Proposed Strategy of the LIFE VERMEER Project Using VEGA Tools / D. Baderna, R. Faoro, G. Selvestrel, A. Troise, D. Luciani, S. Andres, E. Benfenati // *Molecules*. – 2021. – Vol. 26, № 7. – P. 1928. DOI: 10.3390/molecules26071928
45. Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for deriving target values for drinking water contaminants / M.N. Mons, M.B. Heringa, J. van Genderen, L.M. Puijker, W. Brand, C.J. van Leeuwen, P. Stoks, J.P. van der Hoek, D. van der Kooij // *Water Res.* – 2013. – Vol. 47, № 4. – P. 1666–1678. DOI: 10.1016/j.watres.2012.12.025
46. Melching-Kollmuss S., Dekant W., Kalberlah F. Application of the "threshold of toxicological concern" to derive tolerable concentrations of "non-relevant metabolites" formed from plant protection products in ground and drinking water // *Regul. Toxicol. Pharmacol.* – 2010. – Vol. 56, № 2. – P. 126–134. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.09.011
47. Toxicological risk assessment and prioritization of drinking water relevant contaminants of emerging concern / K.A. Baken, R.M.A. Sjerps, M. Schriks, A.P. van Wezel // *Environ. Int.* – 2018. – Vol. 118. – P. 293–303. DOI: 10.1016/j.envint.2018.05.006

48. Алексеева А.В., Савостикова О.Н. Вопросы безопасного использования современных цементных материалов в практике питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 12. – С. 1458–1463. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1458-1463

49. Алексеева А.В., Савостикова О.Н. Гигиеническая оценка возможности применения полиуретановых покрытий в практике питьевого водоснабжения // Гигиена и санитария. – 2022. – Т. 101, № 5. – С. 487–492. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-5-487-492

Алексеева А.В., Савостикова О.Н. Применение метода порога токсикологической опасности для недоизученных в токсикологическом отношении химических веществ, образующихся в процессе транспортировки питьевой воды // Анализ риска здоровью. – 2023. – № 3. – С. 63–75. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.06

UDC 614.7

DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.06.eng



Research article

THE THRESHOLD OF TOXICOLOGICAL CONCERN FOR INSUFFICIENTLY EXPLORED CHEMICALS OCCURRING IN DRINKING WATER DURING TRANSPORTATION

A.V. Alekseeva, O.N. Savostikova

Centre for Strategic Planning and Management of Biomedical Health Risks, 10 Pogodinskaya St., build. 1, Moscow, 119121, Russian Federation

Finding solutions to issues of drinking water safety is a significant component in activities aimed at public health protection. In accordance with sanitary-epidemiological requirements, drinking water, in particular, should be harmless as regards its chemical composition and have favorable organoleptic properties. It is especially vital to identify risk factors for public health associated with drinking water quality. Supplying high-quality drinking water to population is a relevant problem associated, among other things, with use of new materials and reagents. The major challenge posed by their hygienic assessment is a potential growth in human health risks caused by consuming tap drinking water contaminated with migrating organic compounds. Although each of them has been detected in low concentrations, they can cause adverse chronic health outcomes.

The Threshold of Toxicological Concern (TTC) is a powerful tool of risk assessment. It is based on identifying a threshold value of effects produced on human health by chemicals for which no hygienic standards have been developed so far. Below such a threshold, there is very low (95 %) likelihood of a health risk being higher than its acceptable levels. An idea of some exposure levels unable to cause adverse health outcomes is embedded in establishing maximum permissible levels (MPLs) for chemicals with known toxicological profiles. The TTC enlarges this concept by assuming that the minimum value can be identified for many chemicals based on their composition even if there is no comprehensive database on their toxicity. The TTC can be used for evaluating up-to-date materials applied in drinking water supply in order to detect risks for human health caused by consumption of drinking water that had contacts with them. Such risk assessment relies on the results of examining water extracts and involves identifying priority chemicals for their further investigation and control.

Keywords: water supply, drinking water, hygienic assessment of polymer materials, threshold of toxicological concern, polymers, migration, water-related risk.

References

1. Rakhmanin Yu.A. Pollution of the water ecosystems and the problems of the drinking water quality. *Vestnik RAEN*, 2022, vol. 22, no. 4, pp. 38–44. DOI: 10.52531/1682-1696-2022-22-4-38-44 (in Russian).
2. Rakhmanin Yu.A. Updating the problems of human ecology and environmental health and the ways of solving them. *Gigiena i sanitariya*, 2012, vol. 91, no. 5, pp. 4–8 (in Russian).
3. Rakhmanin Yu.A., Mikhailova R.I., Alekseeva A.V. Butilirovannye pit'evye vody kak faktor povysheniya kachestva zhizni [Bottled drinking water as a factor in improving the quality of life]. *Kontrol' kachestva produktsii*, 2015, no. 9, pp. 14–19 (in Russian).

© Alekseeva A.V., Savostikova O.N., 2023

Anna V. Alekseeva – Candidate of Medical Sciences, Head of the Hygiene Department (e-mail: AAlekseeva@cspmrz.ru; tel.: 8 (495) 540-61-71 (доб. 1661); ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0422-8382>).

Olga N. Savostikova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Department for Physical and Chemical Research Methods and Ecotoxicology (e-mail: OSavostikova@cspmrz.ru; tel.: 8 (495) 540-61-71; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7032-1366>).

4. Rakhmanin Yu.A., Levanchuk A.V., Kopytenkova O.I., Frolova N.M., Sazonova A.M. Determination of additional health risk due to pollutants in ambient air during operation of road-vehicles complex. *Gigiena i sanitariya*, 2018, vol. 97, no. 12, pp. 1171–1178. DOI: 10.18821/0016-9900-2018-97-12-1171-1178 (in Russian).
5. Kuzmin S.V., Dodina N.S., Shashina T.A., Kislitsin V.A., Pinigin M.A., Budarina O.V. The impact of atmospheric pollution on public health: diagnosis, assessment, and prevention. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 10, pp. 1145–1150. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1145-1150 (in Russian).
6. Rakhmanin Yu.A., Ivanov S.I., Novikov S.M., Revazova Yu.A., Rusakov N.V. Topical problems of the comprehensive hygienic characterization of urban environmental factors and their influence on the population's health. *Gigiena i sanitariya*, 2007, no. 5, pp. 5–7 (in Russian).
7. Rakhmanin Yu.A., Onishchenko G.G. Hygienic assessment of drinking water supply of the population of the Russian Federation: problems and the way their rational decision. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 10, pp. 1158–1166. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-10-1158-1166 (in Russian).
8. Kurwadkar S., Dane J., Kanel S.R., Nadagouda M.N., Cawdrey R.W., Ambade B., Struckhoff G.C., Wilkin R. Per- and polyfluoroalkyl substances in water and wastewater: A critical review of their global occurrence and distribution. *Sci. Total Environ.*, 2022, vol. 809, pp. 151003. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2021.151003
9. Xue J., Samaei S.H., Chen J., Doucet A., Ng K.T.W. What have we known so far about microplastics in drinking water treatment? A timely review. *Front. Environ. Sci. Eng.*, 2022, vol. 16, no. 5, pp. 58. DOI: 10.1007/s11783-021-1492-5
10. Acarer S. Abundance and characteristics of microplastics in drinking water treatment plants, distribution systems, water from refill kiosks, tap waters and bottled waters. *Sci. Total Environ.*, 2023, vol. 884, pp. 163866. DOI: 10.1016/j.scitotenv.2023.163866
11. Wee S.Y., Aris A.Z., Yusoff F.M., Praveena S.M. Occurrence of multiclass endocrine disrupting compounds in a drinking water supply system and associated risks. *Sci. Rep.*, 2020, vol. 10, no. 1, pp. 17755. DOI: 10.1038/s41598-020-74061-5
12. de Aquino S.F., Brandt E.M.F., Bottrel S.E.C., Gomes F.B.R., de Queiroz Silva S. Affiliations expand S.Q. Occurrence of Pharmaceuticals and Endocrine Disrupting Compounds in Brazilian Water and the Risks They May Represent to Human Health. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 22, pp. 11765. DOI: 10.3390/ijerph182211765
13. Lazofsky A., Buckley B. Recent Trends in Multiclass Analysis of Emerging Endocrine Disrupting Contaminants (EDCs) in Drinking Water. *Molecules*, 2022, vol. 27, no. 24, pp. 8835. DOI: 10.3390/molecules27248835
14. Maertens A., Golden E., Luechtefeld T.H., Hoffmann S., Tsaïoun K., Hartung T. Probabilistic risk assessment – the keystone for the future of toxicology. *ALTEX*, 2022, vol. 39, no. 1, pp. 3–29. DOI: 10.14573/altex.2201081
15. Patlewicz G., Wambaugh J.F., Felton S.P., Simon T.W., Becker R.A. Utilizing Threshold of Toxicological Concern (TTC) with High Throughput Exposure Predictions (HTE) as a Risk-Based Prioritization Approach for thousands of chemicals. *Comput. Toxicol.*, 2018, vol. 7, pp. 58–67. DOI: 10.1016/j.comtox.2018.07.002
16. Kroes R., Kleiner J., Renwick A. The threshold of toxicological concern concept in risk assessment. *Toxicol. Sci.*, 2005, vol. 86, no. 2, pp. 226–230. DOI: 10.1093/toxsci/kfi169
17. Munro I.C. Safety assessment procedures for indirect food additives: an overview. Report of a workshop. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 1990, vol. 12, no. 1, pp. 2–12. DOI: 10.1016/s0273-2300(05)80042-x
18. Munro I.C., Ford R.A., Kennepohl E., Sprenger J.G. Correlation of structural class with no-observed-effect levels: a proposal for establishing a threshold of concern. *Food Chem. Toxicol.*, 1996, vol. 34, no. 9, pp. 829–867. DOI: 10.1016/s0278-6915(96)00049-x
19. Hartung T. Thresholds of Toxicological Concern – Setting a threshold for testing below which there is little concern. *ALTEX*, 2017, vol. 34, no. 3, pp. 331–351. DOI: 10.14573/altex.1707011
20. Kroes R., Renwick A.G., Cheeseman M., Kleiner J., Mangelsdorf I., Piersma A., Schilter B., Schlatter J. [et al.]. Structure-based thresholds of toxicological concern (TTC): guidance for application to substances present at low levels in the diet. *Food Chem. Toxicol.*, 2004, vol. 42, no. 1, pp. 65–83. DOI: 10.1016/j.fct.2003.08.006
21. US EPA Strategic Plan to Promote the Development and Implementation of Alternative Test Methods. *Regulations.gov*. Available at: <https://www.regulations.gov/contentStreamer?documentId=EPA-HQ-OPPT-2017-0559-0584&contentType=pdf> (March 03, 2023).
22. Reviewing New Chemicals under the Toxic Substances Control Act (TSCA). Statistics for the New Chemicals Review Program under TSCA. *US EPA*. Available at: <https://www.epa.gov/reviewing-new-chemicals-under-toxic-substances-control-act-tsca/statistics-new-chemicals-review> (March 05, 2023).
23. Cramer G.M., Ford R.A., Hall R.L. Estimation of toxic hazard – a decision tree approach. *Food Cosmet. Toxicol.*, 1978, vol. 16, no. 3, pp. 255–276. DOI: 10.1016/s0015-6264(76)80522-6
24. Nelms M.D., Patlewicz G. Derivation of New Threshold of Toxicological Concern Values for Exposure via Inhalation for Environmentally-Relevant Chemicals. *Front. Toxicol.*, 2020, vol. 2, pp. 580347. DOI: 10.3389/ftox.2020.580347
25. Munro I.C., Renwick A.G., Danielewska-Nikiel B. The Threshold of Toxicological Concern (TTC) in risk assessment. *Toxicol. Lett.*, 2008, vol. 180, no. 2, pp. 151–156. DOI: 10.1016/j.toxlet.2008.05.006
26. EFSA Scientific Committee. Scientific Opinion on Exploring options for providing advice about possible human health risks based on the concept of Threshold of Toxicological Concern (TTC). *EFSA Journal*, 2012, vol. 10, no. 7, pp. 2750. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2750
27. Snodin D.J., McCrossen S.D. Mutagenic impurities in pharmaceuticals: a critique of the derivation of the cancer TTC (Threshold of Toxicological Concern) and recommendations for structural-class-based limits. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2013, vol. 67, no. 2, pp. 299–316. DOI: 10.1016/j.yrtph.2013.08.014
28. Patel A., Joshi K., Rose J., Laufersweiler M., Felton S.P., Api A.M. Bolstering the existing database supporting the non-cancer Threshold of Toxicological Concern values with toxicity data on fragrance-related materials. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2020, vol. 116, pp. 104718. DOI: 10.1016/j.yrtph.2020.104718
29. European Food Safety Authority and World Health Organization. Review of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach and development of new TTC decision tree. *EFSA Supporting Publications*, 2016, vol. 13, no. 3, pp. 1006E. DOI: 10.2903/sp.efsa.2016.EN-1006

30. Patlewicz G., Jeliaskova N., Safford R.J., Worth A.P., Aleksiev B. An evaluation of the implementation of the Cramer classification scheme in the Toxtree software. *SAR QSAR Environ. Res.*, 2008, vol. 19, no. 5–6, pp. 495–524. DOI: 10.1080/10629360802083871
31. Bhatia S., Schultz T., Roberts D., Shen J., Kromidas L., Api A.M. Comparison of Cramer classification between Toxtree, the OECD QSAR Toolbox and expert judgment. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2015, vol. 71, no. 1, pp. 52–62. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.11.005
32. Nelms M.D., Pradeep P., Patlewicz G. Evaluating potential refinements to existing Threshold of Toxicological Concern (TTC) values for environmentally-relevant compounds. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2019, vol. 109, pp. 104505. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.104505
33. Lapenna S., Worth A. Analysis of the Cramer classification scheme for oral systemic toxicity – implications for its implementation in Toxtree. *JRC Scientific and Technical Report*. Luxembourg, Publications Office of the European Union, 2011, 39 p. DOI: 10.2788/39716
34. Risk profile – Proposal P1034. Chemical Migration from Packaging into Food. *EFSA, WHO*, 2016. Available at: <http://www.foodstandards.gov.au/code/proposals/Documents/P1034%20Packaging%20CFS%20SD3%20Risk%20Profile%20Mar2016.pdf> (March 17, 2023).
35. Middleton A.M., Reynolds J., Cable S., Baltazar M.T., Li H., Bevan S., Carmichael P.L., Dent M.P. [et al.]. Are Non-animal Systemic Safety Assessments Protective? A Toolbox and Workflow. *Toxicol. Sci.*, 2022, vol. 189, no. 1, pp. 124–147. DOI: 10.1093/toxsci/kfac068
36. Blackburn K., Stickney J.A., Carlson-Lynch H.L., McGinnis P.M., Chappell L., Felter S.P. Application of the threshold of toxicological concern approach to ingredients in personal and household care products. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2005, vol. 43, no. 3, pp. 249–259. DOI: 10.1016/j.yrtph.2005.08.007
37. Yang C., Barlow S.M., Muldoon Jacobs K.L., Vitcheva V., Boobis A.R., Felter S.P., Arvidson K.B., Keller D. [et al.]. Thresholds of Toxicological Concern for cosmetics-related substances: New database, thresholds, and enrichment of chemical space. *Food Chem. Toxicol.*, 2017, vol. 109, pt 1, pp. 170–193. DOI: 10.1016/j.fct.2017.08.043
38. Kroes R., Renwick A.G., Feron V., Galli C.L., Gibney M., Greim H., Guy R.H., Lhuguenot J.C., van de Sandt J.J. Application of the threshold of toxicological concern (TTC) to the safety evaluation of cosmetic ingredients. *Food Chem. Toxicol.*, 2007, vol. 45, no. 12, pp. 2533–2562. DOI: 10.1016/j.fct.2007.06.021
39. Terry C., Rasoulopour R.J., Knowles S., Billington R. Utilizing relative potency factors (RPF) and threshold of toxicological concern (TTC) concepts to assess hazard and human risk assessment profiles of environmental metabolites: a case study. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2015, vol. 71, no. 2, pp. 301–317. DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.12.010
40. Atrup H., Calow P., Dekant W., Greim H., Wojciech H., Janssen C., Jansson B., Komulainen H. [et al.]. SCCP/SCHER/SCENIHR preliminary report on: the Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) Approach for the Safety Assessment of Chemical Substances. *Scientific Committee on Health and Environmental Risks*, 2008.
41. Ellison C.A., Blackburn K.L., Carmichael P.L., Clewell H.J. 3rd, Cronin M.T.D., Desprez B., Escher S.E., Ferguson S.S. [et al.]. Challenges in working towards an internal threshold of toxicological concern (iTTC) for use in the safety assessment of cosmetics: Discussions from the Cosmetics Europe iTTC Working Group workshop. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2019, vol. 103, pp. 63–72. DOI: 10.1016/j.yrtph.2019.01.016
42. Plugge H., Das N., Kostal J. Toward a Universal Acute Fish Threshold of Toxicological Concern. *Environ. Toxicol. Chem.*, 2021, vol. 40, no. 6, pp. 1740–1749. DOI: 10.1002/etc.4991
43. Rizzi C., Villa S., Cuzzi A.S., Finizio A. Use of the Species Sensitivity Distribution Approach to Derive Ecological Threshold of Toxicological Concern (eco-TTC) for Pesticides. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 2021, vol. 18, no. 22, pp. 12078. DOI: 10.3390/ijerph182212078
44. Baderna D., Faoro R., Selvestrel G., Troise A., Luciani D., Andres S., Benfenati E. Defining the Human-Biota Thresholds of Toxicological Concern for Organic Chemicals in Freshwater: The Proposed Strategy of the LIFE VERMEER Project Using VEGA Tools. *Molecules*, 2021, vol. 26, no. 7, pp. 1928. DOI: 10.3390/molecules26071928
45. Mons M.N., Heringa M.B., van Genderen J., Puijker L.M., Brand W., van Leeuwen C.J., Stoks P., van der Hoek J.P., van der Kooij D. Use of the Threshold of Toxicological Concern (TTC) approach for deriving target values for drinking water contaminants. *Water Res.*, 2013, vol. 47, no. 4, pp. 1666–1678. DOI: 10.1016/j.watres.2012.12.025
46. Melching-Kollmuss S., Dekant W., Kalberlah F. Application of the "threshold of toxicological concern" to derive tolerable concentrations of "non-relevant metabolites" formed from plant protection products in ground and drinking water. *Regul. Toxicol. Pharmacol.*, 2010, vol. 56, no. 2, pp. 126–134. DOI: 10.1016/j.yrtph.2009.09.011
47. Baken K.A., Sjerps R.M.A., Schriks M., van Wezel A.P. Toxicological risk assessment and prioritization of drinking water relevant contaminants of emerging concern. *Environ. Int.*, 2018, vol. 118, pp. 293–303. DOI: 10.1016/j.envint.2018.05.006
48. Alekseeva A.V., Savostikova O.N. Problems of the safe use of modern cement materials in the practice of drinking water supply. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 12, pp. 1458–1463. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-12-1458-1463 (in Russian).
49. Alekseeva A.V., Savostikova O.N. Hygienic assessment of the possibility of using polyurethane coatings in the practice of drinking water supply. *Gigiena i sanitariya*, 2022, vol. 101, no. 5, pp. 487–492. DOI: 10.47470/0016-9900-2022-101-5-487-492 (in Russian).

Alekseeva A.V., Savostikova O.N. The threshold of toxicological concern for insufficiently explored chemicals occurring in drinking water during transportation. *Health Risk Analysis*, 2023, no. 3, pp. 63–75. DOI: 10.21668/health.risk/2023.3.06.eng

Получена: 31.05.2023

Одобрена: 19.09.2023

Принята к публикации: 25.09.2023