

**Сводные результаты оценки аспартама в рамках
Программы Монографий Международного агентства по изучению рака
(МАИР) на 134-м совещании 6–13 июня 2023 г. и на 96-м совещании
Объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (ОКЭПД)
27 июня — 6 июля 2023 г.**

Оценка МАИР

С шестого по тринадцатое июня 2023 г. в Лионе проходило совещание Рабочей группы МАИР по Монографиям, в состав которой вошли независимые эксперты из 12 стран, не имеющие конфликтов интересов. Они провели обзор всех опубликованных или общедоступных исследований, касающихся рака у человека и у экспериментальных животных, а также фактических данных, которые описывают взаимодействие канцерогенов с живым организмом в зависимости от их важнейших характеристик. Обзор указанных исследований проводился в соответствии со строгой научной процедурой, которая изложена в [Преамбуле к Монографиям МАИР](#).

На основании *ограниченных доказательств* в отношении рака у человека (а именно гепатоцеллюлярной карциномы, разновидности рака печени) [рабочая группа](#) классифицировала аспартам как *возможно канцерогенный* для человека (группа 2В). Проведение оценки взаимосвязи потребления аспартама и развития рака печени было возможно по данным только трех исследований, которые были найдены в доступных научных работах по тематике рака у человека и в которых было рассмотрено потребление напитков с искусственным подсластителем. На основании фактических данных в странах и с учетом продолжительности использования аспартама в составе напитков, в качестве надежного суррогатного показателя потребления аспартама в контексте указанных исследований был принят показатель потребления напитков с искусственным подсластителем. Во всех трех исследованиях отмечена положительная взаимосвязь между потреблением напитков с искусственным подсластителем и риском рака печени, как при анализе всех исследуемых популяций в целом, так и в важных подгруппах, вместе с тем нельзя исключить вклад в формирование положительного результата в силу случайных факторов, систематической ошибки или искажений.

Кроме того, выявлены *ограниченные доказательства* в пользу развития рака у экспериментальных животных. В указанных трех общедоступных исследованиях у двух видов животных (мышей и крыс) обоих полов была отмечена повышенная встречаемость опухолей. Вместе с тем, принимая во внимание опасения по поводу дизайна исследования, интерпретации и представления данных, рабочая группа пришла к выводу о том, что доказательства в пользу рака у экспериментальных животных носили *ограниченный характер*.

Кроме того, исходя из непротиворечивых и единообразных данных, указывающих на индукцию аспартамом окислительного стресса в экспериментальных системах, а также из данных, которые предположительно свидетельствуют в пользу индукции аспартамом хронического воспаления и изменения характера пролиферации клеток, гибели клеток и поступления нутриентов в экспериментальных системах, получены доказательства *ограниченного характера*, которые свидетельствуют в пользу того, что при взаимодействии с живым организмом аспартам проявляет важнейшие характеристики канцерогена.

Резюме обзора, а также краткое обоснование будут опубликованы в онлайн-формате в журнале *The Lancet Oncology* 14 июля (в 00:30 по Центральноевропейскому времени). Полный текст обзора будет опубликован в 134 томе *Монографий МАИР*.

Оценка ОКЭПД

В период с 27 июня по 6 июля 2023 г. в Женеве состоялось совещание группы ОКЭПД в составе 13 членов и 13 экспертов, предварительно прошедших отбор по критерию отсутствия конфликта интересов, из 15 стран.

В целом Комитет пришел к выводу о том, что в экспериментальных исследованиях с участием человека и на животных не показано убедительных доказательств неблагоприятного воздействия аспартама после приема внутрь. Этот вывод дополнительно подтверждается сведениями о полноценном гидролизе аспартама в желудочно-кишечном тракте до метаболитов, идентичных тем, которые всасываются после употребления распространенных продуктов, а также о том, что аспартам не поступает в системный кровоток. Согласно выводам Комитета, изученные доказательства не дают оснований для изменения ранее установленной для аспартама

нормы допустимого суточного потребления (ДСП) на уровне 0–40 мг/кг массы тела. Тем самым комитет подтвердил норму ДСП для аспартама на уровне 0–40 мг/кг массы тела.

При пероральном поступлении аспартам полностью гидролизуеться в желудочно-кишечном тракте человека и животных до трех метаболитов: фенилаланин, аспарагиновую кислоту и метанол. Тем самым Комитет подтвердил отсутствие системной экспозиции аспартамом после приема внутрь. Кроме того, при употреблении в пищу распространенных продуктов питания в организме происходит их гидролиз, сопровождающийся каталитическим действием ферментов, в результате чего также образуются фенилаланин, аспарагиновая кислота и метанол. Комитет подчеркнул, что в исследованиях с приемом аспартама внутрь у человека в дозировках, не превышающих текущие ДСП, повышения плазменной концентрации метаболитов аспартама выявлено не было.

Проведен ряд исследований аспартама на генотоксичность в условиях *in vitro* и *in vivo*. Учитывая противоречивые результаты и ограниченное качество исследований, Комитет пришел к выводу о том, что аспартам не оказывает генотоксического действия.

Комитет провел оценку данных 12 исследований канцерогенного воздействия аспартама на полость рта и выявил ограничения в каждом из них. Комитет отметил, что во всех исследованиях, за исключением исследований Soffritti и соавт. (2005; 2006; 2007; 2010), были получены отрицательные результаты¹. Комитет принял во внимание положительные данные, полученные Soffritti и соавторами, вместе с тем отметив наличие ограничений, связанных с дизайном, проведением, представлением данных и интерпретацией этих исследований.

Основываясь на результатах исследований канцерогенного воздействия аспартама на полость рта, отсутствии доказательств генотоксичности и отсутствии доказанного механизма, который бы объяснял возможность индукции рака полости рта употреблением аспартама, Комитет пришел к выводу о невозможности установления связи между воздействием аспартама на животных и возникновением рака.

Комитет оценил данные рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) и эпидемиологических исследований для изучения связи между употреблением аспартама и определенными последствиями для здоровья, такими как рак, диабет 2 типа (СД2) и другие оцениваемые показатели здоровья людей, не связанные с появлением злокачественных образований.

Комитет отметил, что в некоторых когортных исследованиях, в которых изучали аспартам или напитки, содержащие аспартам в качестве интенсивного подсластителя, сообщалось о статистически значимом росте заболеваемости некоторыми видами рака, такими как гепатоцеллюлярный рак, рак молочной железы и злокачественные заболевания системы крови (неходжкинская лимфома и множественная миелома). Вместе с тем убедительной ассоциативной взаимосвязи между потреблением аспартама и конкретными типами рака продемонстрировать не удалось. Во всех исследованиях имелись ограничения в части того, каким образом в них проводилась оценка экспозиции, особенно это касается исследований, в которых в качестве суррогатного показателя экспозиции аспартамом использовалось употребление подсластителей, не содержащих сахара. Не представлялось возможным полностью исключить влияние обратной причинности, случайности, систематической погрешности и искажений за счет эффекта социально-экономических факторов и образа жизни.

¹ Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L. (2005) Aspartame induces lymphomas and leukaemias in rats. *Eur. J. Oncol.*, 10, 107-116

Soffritti, M., Belpoggi, F., Degli Esposti, D., Lambertini, L., Tibaldi, E., Rigano, A., (2006). First experimental demonstration of the multipotential carcinogenic effects of aspartame administered in the feed to Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.* 114, 379–385. <https://doi.org/10.1289/ehp.8711>

Soffritti, M., Belpoggi, F., Tibaldi, E., Esposti, D.D., Lauriola, M. (2007). Life-span exposure to low doses of aspartame beginning during prenatal life increases cancer effects in rats. *Environ. Health Perspect.* 115, 1293–1297. <https://doi.org/10.1289/ehp.10271>

Soffritti, M., Belpoggi, F., Manservigi, M., Tibaldi, E., Lauriola, M., Falcioni, L., Bua, L. (2010). Aspartame administered in feed, beginning prenatally through life span, induces cancers of the liver and lung in male Swiss mice. *Am. J. Ind. Med.* 53, 1197–1206. <https://doi.org/10.1002/ajim.20896>

Резюме обзора, а также краткое обоснование будут опубликованы в онлайн-формате на веб-страницах ВОЗ и ОКЭПД ФАО 14 июля. Опубликование отчета о 96-м совещании ОКЭПД и *Монографий* ожидается в течение 6 месяцев.

Роль МАИР и ОКЭПД в оценке химических веществ

- МАИР и ОКЭПД выполняют разные, но взаимодополняющие задачи в оценке химических веществ.
- Работа МАИР в первую очередь ориентирована на рак как исход и на выявление факторов опасности, что является первым основополагающим шагом к пониманию канцерогенности. Выявление опасности того или иного вещества заключается в определении его конкретных свойств и способности причинять вред, т. е. вызывать рак, при поступлении с пищей или иным путем.
- С шестого по тринадцатое июня 2023 г. в рамках 134-го совещания специалистов *Программы Монографий МАИР* в Лионе, Франция, прошло первое заседание рабочей группы по оценке канцерогенности аспартама.
- ОКЭПД изучает все возможные последствия для здоровья и проводит оценку риска, которая определяет вероятность возникновения конкретных видов вреда (например, рак и другие неинфекционные заболевания, нарушение репродуктивного здоровья, нарушение физического и умственного развития и т. д.) при определенных условиях и уровнях экспозиции. Оценка риска основана на выявленных опасных свойствах конкретного вещества и предполагаемой экспозиции при конкретных сценариях. Таким образом, во внимание принимаются все диетологические аспекты, а также кратность и уровни экспозиции. Особая задача ОКЭПД заключается в проведении оценки риска при сценарии поступления того или иного вещества с пищей.
- При оценке безопасности химических веществ ОКЭПД пользуется всеми доступными данными и оценками, включая выявление факторов опасности согласно *Монографиям МАИР*.
- В ходе 96-го совещания ОКЭПД, которое проходило с 27 июня по 6 июля 2023 г., проводилась повторная оценка аспартама. Предыдущая оценка была выполнена в 2016 г. На своем 134-м совещании в июне 2023 г. МАИР в конфиденциальном порядке проинформировал Комитет о состоявшихся обсуждениях, важнейших соображениях и выводах по вопросу рисков канцерогенного действия аспартама. Кроме того, в целях обеспечения единообразия подхода, принятого двумя экспертными группами, три члена ОКЭПД участвовали в совещании специалистов Программы Монографий МАИР в качестве наблюдателей, тогда как сотрудники Секретариатов МАИР и ОКЭПД присутствовали как на совещаниях МАИР, так и ОКЭПД.

Взаимодействие ВОЗ с МАИР и ОКЭПД

Уникальность МАИР состоит в том, что оно исполняет две роли: независимого международного института по изучению рака и специализированного агентства Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по изучению рака, которое существует в структуре системы Организации Объединенных Наций и было учреждено резолюцией Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 1965 г. Деятельностью МАИР руководит Совет управляющих, а также Совет по науке; в состав первой структуры входят представители всех государств-участников, а также Генеральный директор ВОЗ. МАИР пользуется научными методиками собственной разработки, которые закреплены в Преамбуле к *Монографиям МАИР*. Подробные сведения о руководстве МАИР имеются по адресу https://www.iarc.who.int/cards_page/organization-and-management/.

Объединенный комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (ОКЭПД) – это международный научный комитет экспертов, деятельностью которого совместно руководит Продовольственная и сельскохозяйственная организация Объединенных Наций (ФАО) и Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ). Работа Комитета ведется с 1956 г., а его первоначальной задачей являлась оценка безопасности пищевых добавок. В настоящее время в круг его ведения входит оценка загрязнителей, природных токсикантов и остатков ветеринарных лекарственных препаратов в пищевых продуктах. Дополнительная информация об ОКЭПД доступна по ссылке [https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-\(jecfa\)/about](https://www.who.int/groups/joint-fao-who-expert-committee-on-food-additives-(jecfa)/about)

Часто задаваемые вопросы

Каковы результаты выявления факторов опасности МАИР?

С шестого по тринадцатое июня 2023 г. в Лионе проходило совещание Рабочей группы МАИР по Монографиям, в состав которой вошли 25 не имеющих конфликта интересов независимых экспертов из 12 стран. Рабочая группа провела анализ всех общедоступных данных в соответствии со строгой научной процедурой, которая изложена в [Преамбуле к Монографиям](#) МАИР.

Рабочая группа классифицировала аспартам как **возможно канцерогенный для человека (группа 2В)** на основании:

ограниченных доказательств в отношении рака у человека, с учетом данных по раку печени (в частности, гепатоцеллюлярной карциноме). Проведение оценки взаимосвязи потребления аспартама и развития рака печени было возможно по данным только трех исследований, которые были найдены в доступных научных работах по тематике рака у человека и в которых было рассмотрено потребление напитков с искусственным подсластителем. Три указанных исследования (в которых изучались четыре крупные когорты) проводились по данным: когорты исследования EPIC (Европейское проспективное исследование онкологических заболеваний и питания)², объединенного анализа сведений из когорт NIH-AARP (партнерское исследование, проводимое Национальными институтами здоровья и Американской ассоциацией пенсионеров) и PLCO (скрининговое исследование для выявления рака предстательной железы, легких, колоректального рака и рака яичников)³, а также когорты исследования CPS (исследование в целях профилактики онкологических заболеваний)-II⁴. На основании фактических данных в странах и с учетом продолжительности использования аспартама в составе напитков, в качестве надежного суррогатного показателя потребления аспартама в контексте указанных исследований был принят показатель потребления напитков с искусственным подсластителем. Во всех трех исследованиях отмечена положительная взаимосвязь между потреблением напитков с искусственным подсластителем и риском рака печени, как при анализе всех исследуемых популяций в целом, так и в важных подгруппах, вместе с тем нельзя исключить вклад в формирование положительного результата таких факторов, как систематическая ошибка или искажения.

Кроме того, выявлены **ограниченные доказательства** в пользу развития рака у экспериментальных животных. В трех общедоступных исследованиях у двух видов животных (мышей и крыс) обоих полов была отмечена повышенная встречаемость злокачественных новообразований либо сочетание доброкачественных и злокачественных образований. Вместе с тем, принимая во внимание опасения по поводу дизайна исследования, рабочая группа пришла к выводу о том, что доказательства в пользу рака у экспериментальных животных носили *ограниченный характер*. В частности, в анализе двух исследований экспозиции изучаемым веществом в пренатальном периоде не была сделана поправка на эффекты, связанные с пометом (например, количество пометов, количество детенышей на каждую группу изучаемого воздействия и т.п.), что может приводить к ложноположительным результатам в случае, если у детенышей из одного помета наблюдаются идентичные реакции на изучаемое воздействие в связи с генетическими факторами. Кроме того, была выражена обеспокоенность в связи с диагностикой лимфом (в основном, но не исключительно легочной локализации). Кроме того, оставались неразрешенные вопросы, касающиеся интерпретации гистологических признаков пролиферации клеток печени и поражений, выявленных при исследовании материала промывных вод бронхов.

Помимо этого, исходя из непротиворечивых и единообразных данных, указывающих на индукцию аспартамом окислительного стресса в экспериментальных системах, а также из данных, которые предположительно свидетельствуют в пользу индукции аспартамом хронического воспаления и изменения характера пролиферации клеток, гибели клеток и поступления нутриентов в экспериментальных системах, получены **доказательства ограниченного характера**, которые свидетельствуют в пользу того, что при взаимодействии с живым организмом аспартам проявляет важнейшие характеристики канцерогена. В некоторых доступных исследованиях был выявлен ряд данных, свидетельствующих в пользу генотоксичности; вместе с тем во многих исследованиях имелись ограничения, касающиеся дизайна исследования, анализа данных и их трактовки.

Резюме обзора, а также краткое обоснование будут вскоре опубликованы в журнале *The Lancet Oncology*⁵. Полный текст обзора будет опубликован в 134 томе *Монографий МАИР*.

-
- ² Stepien M, Duarte-Salles T, Fedirko V, Trichopoulou A, Lagiou P, Bamia C, et al. (2016). Consumption of soft drinks and juices and risk of liver and biliary tract cancers in a European cohort. *Eur J Nutr.* 55(1):7–20. <https://doi.org/10.1007/s00394-014-0818-5> PMID:25528243
- ³ Jones GS, Graubard BI, Ramirez Y, Liao LM, Huang WY, Alvarez CS, et al. (2022). Sweetened beverage consumption and risk of liver cancer by diabetes status: a pooled analysis. *Cancer Epidemiol.* 79:102201. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2022.102201> PMID:35728406
- ⁴ McCullough ML, Hodge RA, Campbell PT, Guinter MA, Patel AV (2022). Sugar- and artificially-sweetened beverages and cancer mortality in a large U.S. prospective cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 31(10):1907–18. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-22-0392> PMID:36107009
- ⁵ Riboli et al. (2023). Carcinogenicity of aspartame, isoeugenol, and methyleugenol. *Lancet Oncol*, Published online 23:30 BST July 13, 2023. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(23\)00341-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(23)00341-8)].

Что означает классификационная группа опасности рака 2B?

Наличие факторов опасности рака согласно *Монографиям МАИР* означает достоверность доказательств, подтверждающих способность определенного вещества вызывать рак у человека. Отнесение к классификационной группе 2B означает, что вещество рассматривается как *возможно канцерогенное для человека*. Классификация в группу 2B производится в случае, если имеются *ограниченные* доказательства в пользу того, что искомое вещество может вызывать рак у человека, и вместе с тем *ограниченные* или *неубедительные* доказательства рака у экспериментальных животных; либо при наличии убедительных (*достаточных*) доказательств того, что искомое вещество вызывает рак у экспериментальных животных, при одновременном наличии малого объема данных либо отсутствии данных (*неубедительные* доказательства) о способности вызывать рак у человека; либо при наличии достоверных доказательств о взаимодействии искомого вещества с живым организмом, которые подтверждают наличие у вещества одного или нескольких важнейших характеристик канцерогена человека.



О чем свидетельствует наличие классификационной группы МАИР?

Принятые классификации, согласно *Монографиям МАИР*, отражают достоверность научных доказательств в отношении способности вещества вызывать рак у человека, но не позволяют судить о риске развития онкологического заболевания при том или ином уровне воздействия или пути поступления.

Типы воздействия, величина риска, категории лиц, которые могут быть затронуты риском, и типы рака, наблюдаемые при воздействии какого-либо вещества, могут различаться для разных веществ.

Так как группа МАИР разъясняет достоверность доказательств в отношении факторов опасности рака, а не величину риска онкологического заболевания при определенном уровне экспозиции, риск рака (при типичных уровнях экспозиции), связанный с любыми двумя веществами, отнесенными к одной классификационной группе МАИР, может существенно различаться.

Как применяются эти классификации? Может ли МАИР обеспечивать исполнение указаний на основе этих классификаций?

МАИР — исследовательская организация, в круг ведения которой входит проведение оценки данных о причинах рака, но не подготовка рекомендаций в отношении охраны здоровья. При рассмотрении мер для профилактики воздействия потенциальных канцерогенов органы здравоохранения и регулирующие органы могут принимать к сведению оценки согласно *Монографиям МАИР*. В круг ведения МАИР не входит подготовка рекомендаций, касающихся нормативных актов, законодательства или мер общественного здравоохранения, и они остаются в ведении соответствующих правительств и международных организаций.

Сколько исследований прошло обзор в ходе оценки аспартама МАИР?

Были проведены сбор и оценка свыше 7000 ссылок. В распоряжение рабочей группы было представлено свыше 1300 исследований, включенных в обзор.

Какие типы исследований были расценены в качестве подходящих для обзора рабочей группой МАИР и каков их источник?

Как описано в текущей [Пreamбуле к Монографиям МАИР](#) (последняя редакция от 2019 г.), Рабочая группа проводит обзор общедоступных научных данных, таких как рецензируемые статьи в научной литературе, а также может рассматривать неопубликованные отчеты в случае, если они подготовлены в окончательном виде государственными учреждениями и если они содержат достаточно подробностей для критического обзора. В случае аспартама рабочая группа имела возможность ознакомиться и провести анализ материалов, полученных по итогам *Объявления о направлении данных* от 2011 г., которое было подготовлено Европейским агентством по безопасности пищевых продуктов (EFSA) в интересах оценки рисков и размещено в общем доступе [на веб-сайте EFSA](#). Кроме того, за один год до проведения совещания по подготовке 134-го тома МАИР опубликовало открытое *Объявление о направлении данных*. Критериям для рассмотрения соответствуют только те исследования, которые были опубликованы или приняты к публикации в общедоступной научной литературе к моменту совещания рабочей группы.

Проводилась ли ранее оценка пищевых добавок Программой Монографий МАИР?

За 51 год существования *Программы Монографий МАИР* была проведена оценка более 70 различных веществ, которые использовались ранее или используются в настоящее время в качестве пищевых добавок. В число примеров входит первый подсластитель дульцин, оценка которого была проведена в 1968 г., а также цикламаты, d-лимонен, кумарин, искусственный подсластитель сахарин, хинолин, минеральные масла и многие другие вещества.

В связи с чем МАИР приняло решение об оценке в отношении аспартама?

Независимая консультативная группа международных экспертов дает рекомендации в отношении веществ, предположительно вызывающих рак, оценка которых целесообразна в рамках *Программы Монографий МАИР*. Проведение оценки конкретных веществ рекомендуется в том случае, если имеются доказательства того, что люди могут подвергаться вредному воздействию, а также при наличии научных данных, дающих основания для установления канцерогенности (или вероятной либо возможной канцерогенности).

В 2019 г. Консультативная группа по подготовке рекомендуемых приоритетных тематик для *Монографий МАИР* предложила обширный перечень веществ или субстанций для новой или обновленной оценки в рамках *Программы Монографий МАИР* на период 2020–2024 гг. Значение этих веществ для общественного здравоохранения различно. Исходя из новых данных об онкологических заболеваниях человека и лабораторных животных, пищевой добавке аспартам был присвоен высокий приоритет для оценки в рамках Программы Монографий МАИР.

Первая оценка канцерогенности аспартама была проведена рабочей группой в формате 134-го совещания специалистов *Программы монографий МАИР*, которое проходило 6–13 июня 2023 г. в Лионе, Франция.

Чем отличаются оценки ОКЭПД и МАИР?

Работа *Программы Монографий МАИР* в первую очередь ориентирована на рак как исход и на выявление факторов опасности, что является первым основополагающим шагом к пониманию канцерогенности. Выявление опасности того или иного вещества заключается в определении его конкретных свойств и способности причинять вред, т. е. вызывать рак.

В рамках программы оценок риска, проводимой ОКЭПД, оценивается вероятность возникновения конкретного вида вреда (например, рака, репродуктивной токсичности, генотоксичности) при определенных условиях и уровне воздействия. Таким образом, оценка основана на выявленных опасных свойствах вещества и ожидаемых воздействиях при конкретных условиях, то есть с учетом путей и условий поступления, а также частоты и уровней воздействия. ОКЭПД проводит целенаправленную оценку риска для ситуации экспозиции веществом при его поступлении с пищей, так как организация осуществляет оценку пищевых добавок.

Чем отличаются методики этих оценок?

МАИР и ОКЭПД проводят обзор разных типов доказательств. МАИР анализирует только общедоступные исследования и отчеты. ОКЭПД анализирует все общедоступные исследования и отчеты, а также может рассматривать исследования, проведенные в целях регуляторного контроля.

В случае аспартама наблюдалось значительное совпадение общедоступных исследований и отчетов, так как Рабочая группа по *Монографиям МАИР* имела возможность рассмотреть значительное количество неопубликованных исследований, которые были обнародованы Европейским управлением по безопасности пищевых продуктов (EFSA).

МАИР определяет риск канцерогенного действия путем оценки фактических данных о раке у людей и животных, а также данных о взаимодействии различных веществ с живым организмом. Доказательства для оценки в рамках *Монографий МАИР* могут быть получены по наблюдениям за воздействием искомым веществ на рабочих местах, при их поступлении из окружающей среды, пищевых продуктов, а также за другими воздействиями, которым могут подвергаться люди. Оценки в рамках *Монографий МАИР* проводятся в соответствии со строгими критериями, как изложено в недавно пересмотренной Преамбуле к Монографиям МАИР. ОКЭПД проводит целенаправленную оценку риска для ситуации экспозиции веществом при его поступлении с пищей, так как организация осуществляет оценку пищевых добавок.

Проводило ли МАИР работу по оценке этих опасностей и рисков совместно с ОКЭПД?

Обе оценки являются независимыми. *Программа Монографий МАИР*, а также Комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (ОКЭПД) различаются с точки зрения выполняемых задач, состава рабочих групп, а также правил и принципов, регулирующих оценку опасностей и рисков. Вместе с тем в случае аспартама оба Секретариата проводили процесс оценки синхронизированным образом, поддерживали связь по вопросу доступных данных и решали совместные задачи.

Кроме того, для обеспечения согласованности подхода, принятого двумя экспертными группами, три члена ОКЭПД участвовали в качестве наблюдателей в совещании специалистов Программы монографий МАИР, тогда как сотрудники Секретариатов МАИР и ОКЭПД присутствовали как на совещаниях МАИР, так и на совещаниях ОКЭПД.

Почему оценки МАИР и ОКЭПД являются взаимодополняющими?

Рабочая группа МАИР оценила потенциальный канцерогенный эффект аспартама, тогда как ОКЭПД обновила данные, полученные по итогам предыдущей оценки риска, в ходе которой был проведен анализ допустимого суточного потребления (ДСП) и оценка воздействия аспартама при поступлении с пищей. Всесторонняя оценка воздействия потребления аспартама на здоровье на основе последних имеющихся данных стала возможной благодаря серии этих оценок и тесному сотрудничеству между секретариатом *Программы Монографий МАИР* и секретариатом ОКЭПД.

По какой причине МАИР и ОКЭПД представили совместный отчет о результатах?

Учитывая наличие новых результатов исследований, аспартам был рекомендован ОКЭПД в качестве вещества, подлежащего оценке в приоритетном порядке как Консультативной группой по подготовке рекомендуемых приоритетных тематик, так и Комитетом Кодекса по пищевым добавкам (ССФА). МАИР оценило потенциальный канцерогенный эффект аспартама (выявление фактора опасности), тогда как ОКЭПД обновил свою оценку риска, включая пересмотр суточной нормы потребления, и оценила воздействие при поступлении с пищей.

Эти оценки являются взаимодополняющими и были проведены последовательно в июне и июле 2023 г.

Согласуются ли выводы ОКЭПД с результатами классификации МАИР?

Выводы ОКЭПД основаны на синтезе различных доказательств по методологии качественных исследований, которые можно резюмировать следующим образом:

- Ограниченные доказательства в отношении рака у человека: как рабочая группа МАИР, так и ОКЭПД отметили и рассмотрели имеющиеся исследования рака у человека. Рабочая группа МАИР и ОКЭПД отметили наблюдаемое статистически значимое увеличение количества случаев рака печени (в частности, гепатоцеллюлярной карциномы), однако нельзя исключать обратную причинность, влияние случайных факторов, систематической погрешности и искажений за счет социально-экономических факторов или факторов образа жизни или поступления других веществ с пищей. ОКЭПД пользуется термином «неубедительные» применительно к доказательствам, которые в рамках *Программы Монографий МАИР* получили название «ограниченных».
- При сравнении лиц, потребляющих аспартам в малом количестве (среднее значение: 3,24 мг/сут; СО: 4,06) и большом количестве (среднее значение: 47,42 мг/сут; СО: 60,75), с лицами, не потребляющими аспартам в исследовании, проведенном во Франции с участием около 100 000 человек в период с 2009 по 2021 г. (NutriNet-Sante), было показано увеличение риска для здоровья (Debras et al., 2022, 2023). Статистическая связь была обнаружена при экспозиции, которая в 20 или 40 раз ниже, чем текущий ДСП.
- Кроме того, выявлены *ограниченные доказательства* в пользу развития рака у экспериментальных животных. Как рабочая группа МАИР, так и ОКЭПД отметили сходные ограничения в исследованиях на животных, по итогам которых были получены положительные результаты (исследования Института Рамаццини).
- Кроме того, получены ограниченные фактические данные о взаимодействии искомого вещества с живым организмом. Как рабочая группа МАИР, так и ОКЭПД проанализировали возможные механизмы (МАИР) или пути реализации эффекта (ОКЭПД) аспартама. ОКЭПД и МАИР расценили исследования генотоксичности как имеющие неопределенный результат в связи с ограничениями дизайна. Вместе с тем в ходе оценки МАИР были получены непротиворечивые и единообразные данные в отношении всех экспериментальных систем, указывающие на окислительный стресс, а

также данные, предположительно свидетельствующие о хроническом воспалении и изменении характера пролиферации клеток, гибели клеток и поступления нутриентов.

- Кроме того, как ОКЭПД, так и МАИР подчеркнули, что аспартам полностью гидролизуется в желудочно-кишечном тракте до метаболитов, идентичных тем, которые всасываются после употребления распространенных продуктов и напитков. Аспартам не поступает в системный кровоток.

Выводы сформулированы в различном формате в соответствии с требованиями соответствующих мандатов.

В оценке МАИР отмечены ограничения во всех трех группах доказательств (рак у человека, рак у экспериментальных животных и фактические данные о взаимодействии вещества с живым организмом). В соответствии с Преамбулой к Монографиям МАИР отнесение к классификационной группе 2В обусловлено наличием «ограниченных» доказательств гепатоцеллюлярной карциномы у человека.

В отличие от МАИР, ОКЭПД не применяет систему классификации. ОКЭПД не нашел убедительных доказательств в пользу вероятного механизма, приводящего к неблагоприятным последствиям для животных или людей, либо достаточного количества исследований, демонстрирующих такие эффекты.

Имеются ли другие эффекты, не связанные с онкологическими заболеваниями?

В отличие от МАИР ОКЭПД проводит изучение неблагоприятных эффектов, отличных от рака. Недавние данные надлежащим образом проведенного когортного исследования, в котором была показана статистическая связь между потреблением аспартама и диабетом 2 типа, а также потреблением аспартама и развитием цереброваскулярных заболеваний, не были сочтены убедительными ОКЭПД. Несмотря на то, что взаимосвязь стабильно сохранялась при различных анализах чувствительности, которые предназначались для ограничения влияния искажений и обратной причинности, некоторые виды систематической погрешности, присущие когортным исследованиям, и вероятные остаточные искажения не могут быть полностью устранены. Вывод о причинно-следственном характере связи в эпидемиологии делают на основе ряда критериев, таких как убедительность, единообразие, специфичность, темпоральность, биологический градиент, правдоподобие, согласованность, эксперимент и аналогия. На данный момент выполнение всех этих критериев или их части представляется затруднительным. Для убедительных выводов в отношении указанных ассоциативных связей необходимо проведение дальнейших исследований.

Имеются ли другие механизмы действия, не рассмотренные ОКЭПД?

Исследования на животных и с участием людей показали возможность изменения микробиома под влиянием аспартама. Вместе с тем выводы неединообразны, и механизм, который может объяснять появление результатов, наблюдаемых в эпидемиологических исследованиях с участием человека, неясен. В одном рандомизированном контролируемом исследовании с участием людей было показано, что потребление аспартама приводит к функциональному изменению микробиома полости рта и кишечника. Хотя собственно аспартам не вызывал существенного изменения гликемических реакций у испытуемых, у стерильных мышей, получавших бактериальные трансплантаты от этих субъектов, наблюдалось нарушение гликемических реакций. Кроме того, результаты этого исследования указывают на возможность изменчивости ответов индивидуальных организмов на аспартам. Для понимания возможной роли изменений микробиома, вызываемых потреблением аспартама, необходимо проведение дальнейших исследований.

Согласно оценке МАИР, по данным соответствующих исследований на грызунах, экспозиция аспартамом повышает уровень инсулина в сыворотке крови. Хотя эти результаты свидетельствуют об изменении чувствительности к инсулину, их отношение к механизмам канцерогенеза по-прежнему требует проведения дополнительных исследований.

Рекомендует ли ВОЗ проведение дополнительных исследований по аспартаму?

Да, МАИР и ВОЗ призывают независимые исследовательские группы провести разработку когортных исследований более совершенного дизайна (в том числе с более продолжительными сроками последующего наблюдения и неоднократным анкетированием существующих когорт по вопросам питания), а также рандомизированных контролируемых клинических исследований, в том числе исследований метаболических механизмов, которые играют роль в регуляции обмена веществ с участием инсулина и патогенезе метаболического синдрома и диабета, особенно взаимосвязи этих механизмов с развитием онкологических заболеваний. Кроме того, дополнительные исследования канцерогенности в экспериментальных системах могут содействовать выявлению риска канцерогенного действия при употреблении аспартама.

Каковы рекомендации ВОЗ в части потребления сахара и подсластителей, не содержащих сахара?

Как для взрослых, так и для детей ВОЗ рекомендует снизить потребление свободных сахаров до менее 10% от общего объема потребляемой энергии (настоятельная рекомендация). ВОЗ предлагает дополнительно сократить потребление свободных сахаров до уровня ниже 5% от общего потребления энергии (условная рекомендация).

ВОЗ предлагает не использовать подсластители, не содержащие сахара, в качестве средства для контроля веса или снижения риска неинфекционных заболеваний (условная рекомендация). ВОЗ подтверждает свою рекомендацию не использовать подсластители, не содержащие сахара, в качестве средства контроля веса или снижения риска неинфекционных заболеваний, так как фактические данные по-прежнему свидетельствуют о том, что их использование не способствует долгосрочному контролю веса и может увеличивать риск развития диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний и преждевременной смертности.