



ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ ПРИ ОБОСНОВАНИИ ГИГИЕНИЧЕСКИХ КРИТЕРИЕВ БЕЗОПАСНОСТИ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ

П.З. Шур, Н.В. Зайцева

Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

Безопасность продукции, в том числе пищевой, рассматривается как отсутствие недопустимого риска для жизни и здоровья. В связи с этим предложены методические подходы к оценке риска здоровью при обосновании гигиенических нормативов содержания контаминантов в пищевой продукции, гармонизированных с международно признанными принципами и дополненных методологией, рекомендованной Евразийской экономической комиссией. Описаны подходы к оценке риска продукции с использованием моделирования эволюции риска здоровью, позволяющие при обосновании гигиенических нормативов прогнозировать эволюцию риска для здоровья за период контакта потребителя с продукцией, рассчитывать уровень риска для разных, в том числе чувствительных, групп потребителей, моделировать риск здоровью по заданным сценариям экспозиции.

Приведены примеры установления гигиенических требований к содержанию химических контаминантов и биологических агентов в пищевой продукции. Так, гигиенический норматив содержания в мясопродуктах антибиотиков тетрациклинового ряда установлен с учетом последствий дисбаланса кишечной микрофлоры в виде увеличения риска болезней органов пищеварения, дерматитов, пищевой аллергии, болезней крови. При обосновании гигиенического норматива содержания в мясопродуктах рактопamina показано: недопустимый риск в виде нарушения функций системы кровообращения связан с присутствием любых определяемых современными методами количеств и его присутствие в продуктах следует запретить. При обосновании максимально допустимого содержания нитратов в продукции растениеводства принимались во внимание как канцерогенный риск, обусловленный трансформацией нитратов в нитрозамины, так и риск здоровью, связанный с метгемоглобинообразованием. Обоснование гигиенических требований к допустимому содержанию листерий в пищевых продуктах, готовых к употреблению, производилось с учетом рекомендуемых уровней потребления таких продуктов, в первую очередь молочных, наиболее чувствительными группами населения (беременные и кормящие женщины).

Представленный опыт оценки риска здоровью при обосновании гигиенических критериев безопасности пищевых продуктов в ЕАЭС и России может быть полезен для совершенствования и международной гармонизации оценки риска. В качестве основных направлений этого процесса целесообразно рассмотреть сближение научных подходов к оценке риска здоровью потребителей при обосновании гигиенических нормативов, гармонизацию инструментов оценки риска, обмен опытом и конструктивное международное обсуждение практики обоснования гигиенических нормативов.

Ключевые слова: оценка риска здоровью, гигиенические нормативы, пищевые продукты, факторы опасности, уровень экспозиции, международная гармонизация оценки риска.

Вступление Российской Федерации во Всемирную торговую организацию, участие в Таможенном союзе в рамках Евразийского экономического сообщества делает вопросы сближения санитарного законодательства, в частности, гармонизации санитарно-гигиенических нормативов качества продукции с международными стандартами, одними из наиболее приоритетных.

К настоящему времени применение методологии анализа рисков здоровью при обеспечении безопасно-

сти продукции закреплено в международных правовых актах и национальном законодательстве Российской Федерации. На сегодняшний день разработка нормативных показателей качества объектов среды обитания предполагает обязательное применение методологии оценки риска для здоровья населения.

В Российской Федерации в первую очередь к ним относятся Федеральный закон «О техническом регулировании»¹, Федеральный закон «О санитарно-эпидемиологическом благополучии насе-

© Шур П.З., Зайцева Н.В., 2018

Шур Павел Залманович – доктор медицинских наук, ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>)

Зайцева Нина Владимировна – академик Российской академии наук, доктор медицинских наук, профессор; научный руководитель (e-mail: znv@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

¹О техническом регулировании (с изменениями на 29 июля 2017 года): Федеральный закон № 184-ФЗ от 27.12.2002 [Электронный ресурс] // КОДЕКС: электронный фонд правовой и нормативно-технической документации. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901836556> (дата обращения: 22.04.2017).

ления»². В законодательстве Российской Федерации, как и в международных документах, безопасность продукции трактуется как отсутствие недопустимого риска для жизни и здоровья потребителей. Это является правовой основой для ее применения и для разработки в России и Евразийском экономическом союзе гигиенических нормативов, обеспечивающих безопасность пищевых продуктов для здоровья.

Безопасность пищевой продукции в России и ЕАЭС обеспечивается установлением обязательных требований в рамках Технических регламентов Таможенного союза. Однако в переходном периоде, когда полный пакет технических регламентов окончательно не сформирован, в случае отсутствия норматива в системе технического регулирования применяются Единые санитарно-эпидемиологические и гигиенические требования к товарам, подлежащим санитарно-эпидемиологическому надзору (контролю). Гигиенические нормативы являются неотъемлемой частью технических регламентов. В области безопасности продовольственного сырья и пищевых продуктов в Российской Федерации и на территории Таможенного союза контролируется более 7 тысяч санитарно-эпидемиологических показателей, из них более 3 тысяч показателей было гармонизировано при подготовке нормативной базы Соглашения Таможенного союза по санитарным мерам.

Вместе с тем необходимо подчеркнуть, что Российская Федерация как член ВТО сохранила за собой право на установление более жестких требований по сравнению с международными, если того требует уровень защиты, установленный на ее территории, при условии достаточного научного обоснования, разработанного на основе системы оценки риска.

Следует заметить, что, как в системе технического регулирования, так и в Единых санитарно-эпидемиологических требованиях, в качестве показателей безопасности пищевой продукции до настоящего времени используются гигиенические нормативы, установленные в рамках концепции гигиенического нормирования по критериям «нулевого» риска. Эти гигиенические нормативы нуждаются в подтверждении, исходя из концепции допустимого (приемлемого) уровня риска, а в ряде случаев и в пересмотре. Обоснование гигиенических нормативов качества пищевой продукции по критериям риска здоровью является одним из ключевых элементов гармонизации со стандартами, принятыми в мировой практике.

Для этой цели основные принципы обоснования нормативов по критериям риска здоровью (risk-based standards) в России гармонизированы с международной практикой, в первую очередь с рекомендациями Комиссии Codex Alimentarius [1]. Они включают приоритет безопасности, концепцию ненулевого рис-

ка, этапность процедуры, предпочтение количественных оценок, приоритет результатов эпидемиологических исследований и другие.

В соответствии с этими принципами к настоящему времени по критериям риска здоровью в ЕАЭС уже обоснованы нормативы для ряда факторов опасности пищевой продукции. В первую очередь к ним относятся пестициды, нитраты, остаточные количества тетрациклинов, рактопамин, а также допустимое содержание листерий.

Однако это только начало большой работы. Для ее планомерного выполнения идентифицированы по критериям производства и потребления приоритетные для разработки нормативов виды пищевой продукции, такие как хлебобулочные, кондитерские изделия, растительное масло, молоко, мясопродукты и другие. Выделены приоритетные загрязнители пищевой продукции. К ним относятся металлы, микотоксины, антибиотики и ряд органических соединений. В качестве одного из критериев их выделения рассматривалось отсутствие гармонизированного подхода к обоснованию существующих нормативов.

Методические подходы к оценке риска для задач обоснования гигиенических нормативов в основном идентичны общей практике оценки риска пищевой продукции для здоровья.

В соответствии с принципом этапности процедуры оценки риска здоровью разработка стандартов качества по критериям риска включает проведение этапов идентификации опасности, оценки зависимости «экспозиция – ответ», оценки экспозиции и характеристики риска. Однако для решения задач обоснования гигиенических нормативов эти этапы характеризуются рядом особенностей.

Так, при идентификации опасности не проводится установление факторов опасности, поскольку нормируется уже определенный фактор. Основное внимание уделяется углубленному анализу имеющихся сведений о его характеристиках, источниках и фактических уровнях в продукции, исследованию наличия гигиенических нормативов и стандартов в мировой практике. Также осуществляется оценка механизма формирования вероятных эффектов воздействия и идентификации наиболее чувствительных контингентов, в том числе с использованием маркеров индивидуальной чувствительности.

По результатам идентификации опасности принимается решение о необходимости и возможности проведения дальнейшей процедуры обоснования risk-based нормативов.

Особенностями этапа оценки зависимости «экспозиция – ответ» для химических факторов и характеристики опасности для микробиологических факторов является установление в лабораторных и эпидемиологических исследованиях недей-

² О санитарно-эпидемиологическом благополучии населения: Федеральный закон № 52-ФЗ от 30.03.1999 [Электронный ресурс] // КонсультантПлюс. – URL: http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_22481/ (дата обращения: 22.04.2017).

ствующих и/или пороговых уровней экспозиции. В качестве недействующих уровней чаще всего рассматриваются величины, характеризующие отсутствие вредного эффекта (NOAEL). При обосновании гигиенических нормативов по результатам эпидемиологических исследований часто используются реперные уровни воздействия (BMD, BMC).

Важной составляющей этапа оценки зависимости «экспозиция – эффект (ответ)» является анализ и, при необходимости, разработка математических моделей, количественно описывающих зависимости вероятности негативных эффектов от уровня экспозиции. На этом этапе может проводиться обоснование параметров моделей эволюции риска здоровью, рекомендованных Евразийской экономической комиссией как инструмент оценки риска продукции, в том числе пищевой.

При обосновании гигиенических нормативов на этапе оценки экспозиции формируются сценарии, предусматривающие максимально возможный уровень экспозиции, стандартный и реальный. В сценариях, предусматривающих стандартный и фактический уровень экспозиции, целесообразно рассматривать особенности формирования экспозиции для наиболее чувствительных групп населения. Оценка экспозиции для задач обоснования гигиенических нормативов по критериям риска здоровью производится косвенными и прямыми методами, при этом очень востребованными являются методы, направленные на исследование маркеров экспозиции.

Характеристика риска производится поэтапно для сценариев, рассмотренных при оценке экспозиции с применением параметров и моделей и выбранных при оценке зависимости «экспозиция – эффект (ответ)». В случае, если максимально возможный уровень экспозиции не приводит к недопустимому риску для здоровья, остальные сценарии можно не рассматривать. В результате выполнения этапа характеристики риска устанавливаются уровни факторов риска в объектах среды обитания или продукции, обеспечивающие максимальную величину экспозиции, обуславливающую допустимый (приемлемый) уровень риска для здоровья. Эти величины рассматриваются как risk-based нормативы.

В ходе характеристики риска для задач обоснования гигиенических нормативов значимыми являются такие аспекты этого процесса, как:

- ♦ оценка неопределенности пороговых (реперных) уровней и установление модифицирующих факторов;
- ♦ оценка тяжести негативных эффектов;
- ♦ определение уровней допустимого (приемлемого) уровня риска здоровью.

Для того чтобы гигиенический норматив гарантированно обеспечивал уровень риска не выше допустимого, на основании анализа неопределенностей оценки риска устанавливаются коэффициенты запаса/модифицирующие факторы, по которым корректируются пороговые или недействующие уровни

экспозиции. Например, при использовании результатов эпидемиологического исследования, проведенного для наиболее чувствительных групп реципиентов, модифицирующие факторы могут быть равны «1».

Существенным вопросом при установлении risk-based нормативов является определение приемлемого (допустимого) уровня риска. В России сегодня принято рассматривать в качестве приемлемого уровня риска здоровью величину $1 \cdot 10^{-4}$. Данный уровень характеризует пожизненный риск смерти или заболевания с тяжестью, близкой к единице.

Оценка тяжести различных эффектов (ответов) играет существенную роль в количественной оценке риска и может повлиять на величину гигиенических нормативов, обоснованных по критериям риска. Величина, характеризующая тяжесть эффекта от «0» – полное здоровье, до «1» – смерть, определяется на основании экспертных оценок, в том числе с использованием нормированных шкал тяжести заболевания. Например, при расчете индекса DALY, применяемого Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для оценки ущерба от заболеваний, используется показатель тяжести, нормированный относительно состояния смерти.

Количественная оценка риска здоровью с учетом тяжести вероятных ответов показала, что потребление пищевой продукции, содержащей остаточные количества тетрациклинов на уровне более 10 мкг/кг, может привести к неприемлемому риску для здоровья детского населения. Нормативы допустимых уровней тетрациклина – допустимая суточная доза (ДСД/ADI) и максимально допустимые уровни содержания в пищевых продуктах (МДУ/MRL) – зафиксированы в 1990 году в 36-м Докладе совместного экспертного комитета по пищевым добавкам FAO/WHO (JECFA) [2].

Недействующая суточная доза (NOEL) тетрациклина установлена на уровне 2 мг в день. Основанием для этого послужили результаты исследования действия тетрациклина на людей. В качестве критического эффекта рассматривалось воздействие на микрофлору кишечника (повышение уровня резистентности колиформ). При установлении допустимой суточной дозы (3 мкг на кг веса тела в сутки) принимался фактор неопределенности 10 из-за вариабельности кишечной флоры у людей.

В 40-м Докладе совместного экспертного комитета по пищевым добавкам FAO/WHO допустимая суточная доза тетрациклинов была пересмотрена [3]. На основании заключения комитета о том, что вариабельность среди индивидуумов является малой, и фактор неопределенности больше применять нецелесообразно, следовательно, в качестве допустимой суточной дозы можно принять 30 мкг на кг веса тела в сутки. Для количественной оценки риска был проведен расчет допустимых суточных доз для тетрациклина и окситетрациклина для различных типов микроорганизмов в соответствии с формулой (1), рекомендованной FAO/WHO [4].

$$ADI = \frac{MIC_{50} (\mu\text{г/г}) \cdot \text{Масса кишечного содержимого (220 г)}}{\text{Биодоступная пероральная доза} \cdot \text{Фактор запаса} \cdot \text{Масса индивидуума (60 кг)}}. \quad (1)$$

Формула была разработана на основе модального значения MIC_{50} (MIC_{50} – минимальная концентрация антибиотика, ингибирующая рост 50 % культур определенного микроорганизма), фактора запаса для учета разного рода вариабельностей, массы кишечного содержимого, веса индивидуума и биодоступности пероральной дозы антибиотика. Значения MIC_{50} тетрациклина и окситетрациклина для 10 различных микроорганизмов были взяты в соответствии с WHO Food Additives Series 36, значение фактора запаса – 1, доля биодоступной пероральной дозы тетрациклинов – 0,6, масса содержимого кишечника – 220 г, средняя масса индивидуума – 60 кг.

Полученные при расчете в соответствии с формулой (1) допустимые суточные дозы для 10 различных типов микроорганизмов варьировались от 0,37 мкг/кг массы тела в отношении *Clostridium spp.* до 195,6 мкг/кг массы тела для *Escherichia coli* и *Proteus spp.*; такая высокая вариабельность результатов может указывать на необходимость включения в расчет допустимой суточной дозы дополнительного фактора неопределенности, особенно для наиболее чувствительных групп населения, например детей, проведение оценки риска здоровью с учетом особенностей этих групп.

Примеры допустимых суточных доз различных типов микроорганизмов: *Escherichia coli* – 195,56 мкг/кг,

Bifidobacterium spp. – 97,78 мкг/кг, *Bacteroides fragilis* – 24,44 мкг/кг, *Eubacterium spp.* – 12,22 мкг/кг, *Clostridium spp.* – 0,38 мкг/кг, *Streptococcus spp.* – 97,78 мкг/кг, *Fusobacterium spp.* – 0,76 мкг/кг, *Lactobacillus spp.* – 12,22 мкг/кг, *Proteus spp.* – 195,56 мкг/кг, *Peptostreptococcus spp.* – 12,22 мкг/кг.

Формирование дисбаланса микробной флоры кишечника по данным исследований *in vitro* можно проиллюстрировать результатами математического моделирования роста факультативной микрофлоры на фоне подавления облигатной флоры³, прежде всего бифидобактерий.

В научных исследованиях, посвященных изучению патогенетических процессов в кишечнике⁴ [2–8], представлены материалы по частоте нарушений баланса микроорганизмов различной степени при различных заболеваниях (табл. 1, 2) [5].

По результатам проведенных исследований среди всего населения указанные заболевания ассоциируются с изменением состава микрофлоры 1-й степени от 18,6 до 34,8 %, 2-й степени – от 24,2 до 45,7 %, 3-й степени – от 27,0 до 56,3 %. Среди детского населения также установлено нарушение баланса микрофлоры кишечника при указанных заболеваниях: 1-й степени – от 2,0 до 74,0 %, 2-й степени – от 26,0 до 84,0 % и 3-й степени – от 0,0 до 39,1 %.

Таблица 1

Частота нарушений баланса микрофлоры кишечника при различных заболеваниях (взрослые), %

Группа (код МКБ-10)	Отсутствие	1-я степень	2-я степень	3-я степень
СРК с диареей (K58.0)	0	37,8	35,1	27,0
СРК без диареи (K58.9)	0	18,6	45,8	35,6
Запор (K59.0)	0	21,2	24,2	54,5
ВЗК (K50-K51)	0	0,00	43,7	56,3

Таблица 2

Частота нарушений баланса микрофлоры кишечника при различных заболеваниях (дети)

Группа (код МКБ-10)	Нарушение баланса, %			
	отсутствие нарушений	1-я степень	2-я степень	3-я степень
СРК с диареей (K58.0)	0	22,2	66,7	11,1
Запор (K59.0)	0	74,0	26,0	0
Функциональное нарушение кишечника неуточненное (K59.9)	0	15,0	84,0	1,0
Железодефицитная анемия (D50)	0	39,8	46,6	13,6
Другие атопические дерматиты (L20.8)	0	40,6	37,2	22,2
Дуоденит (K29.8, K29.9)	26,7	31,5	33,7	8,1
Пищевая аллергия (T78.0, T78.1, T78.4)	1,4	12,6	46,9	39,1
Общий вариабельный иммунодефицит неуточненный (D83.9)	0	2,0	80,0	18,0

³ Петренко В.В. Клинико-патогенетические особенности и пути коррекции дисбиоза кишечника и дислипидемии у больных с функциональным запором: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2009. – 122 с.; Гусакова Е.В. Интерференционные токи в комплексном санаторно-курортном лечении больных с синдромом раздраженного кишечника: дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003. – 121 с.; Орлова Н.А. Дисбиоз кишечника и возможные пути его коррекции у больных воспалительными заболеваниями кишечника с сочетанной патологией и/или внекишечными проявлениями: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2010. – 130 с.

⁴ Иванова Т.Н. Микробиологические особенности дисбиоза кишечника у жителей Крайнего Севера: дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2008. – 159 с.

На основе данных о среднем суточном потреблении продуктов питания животного происхождения жителями Европы и суточного потребления продуктов животного происхождения для взрослого населения РФ, а также, учитывая значения максимальных остаточных уровней (*MRL*) тетрациклина, рекомендованных WHO (1990), FAO/WHO (1998), принятых в США, и максимально допустимых уровней в Таможенном союзе, было установлено максимальное суточное поступление тетрациклина с продуктами питания для 10 сценариев экспозиции.

После расчета значений максимального суточного поступления и концентрации тетрациклина в желудочно-кишечном тракте для исследуемых сценариев экспозиции проведенное моделирование нарушения баланса микрофлоры в кишечнике позволило установить, что безопасными для здоровья (содержание факультативных микроорганизмов не превышает 5 % от общего количества бактерий) являются сценарии, в которых предполагалось поступление остаточных количеств тетрациклинов на уровне не более 10 мкг/кг в сутки.

Контингент риска – лица с чувствительной к тетрациклину микрофлорой кишечника составляют до 70 % населения [6]. С учетом этого потребление пищевой продукции, содержащей тетрациклины, может при нарушении баланса микрофлоры кишечника увеличить риск ряда заболеваний органов пищеварения (K58.0, K58.9, K59.0, K50-K51) у населения России на 23 % случаев. В качестве модельной наиболее чувствительной группы населения для количественной оценки риска здоровью использовались дети в возрасте от 1 до 11 лет. Оценка риска развития нарушения баланса микрофлоры кишечника и последующего увеличения риска ассоциированных с ним заболеваний у детей с учетом особенностей экспозиции для этой группы показала, что риск развития нарушения баланса микрофлоры кишечника под воздействием тетрациклинов для этой группы отсутствует только при потреблении продуктов питания с остаточными количествами антибиотиков в пищевых продуктах на уровне не более 10 мкг/кг.

При возникновении дисбаланса кишечной микрофлоры у детей, в том числе обусловленного остаточными концентрациями тетрациклина в пищевых продуктах более 10 мкг/кг, увеличивается риск болезней органов пищеварения до уровня 0,000461, дерматитов до 0,000725, пищевой аллергии до 0,000149, болезней крови до 0,001372. Увеличение риска заболеваемости детского населения Российской Федерации болезнями системы пищеварения может составить до 4,0 % случаев, болезнями крови – до 8,0 %, болезнями кожи – до 0,9 %, аллергических заболеваний – до 0,1 %.

Использование количественной оценки микробиологического риска с учетом его тяжести показало, что нормативы содержания листерий в ряде пищевых продуктов ЕАЭС обеспечивают безопасность для здоровья потребителей, в отличие от норм, ре-

комендуемых Комиссией Codex Alimentarius для продукции в торговом обороте.

Листерия, обусловленный поступлением *L. Monocytogenes* с продуктами питания, является относительно редким, но тяжело протекающим заболеванием, с преимущественным поражением чувствительных групп населения. Источник и путь инфицирования обычно неизвестны, но контаминированная *L. monocytogenes* пища считается основным путем передачи инфекции и причиной 99 % случаев листериоза [7].

По данным Centers for Disease Control and Prevention в 2000 г. среди всех контролируемых организацией возбудителей пищевых инфекций *L. monocytogenes* находилась на втором месте по частоте летальных исходов (21,0 %) и на первом месте по частоте госпитализации (90,5 %). Смертность в случаях инвазивного листериоза среди госпитализированных пациентов составила 20–30 % [8, 9].

Наиболее частыми источниками вспышек листериоза считаются различные виды мягких сыров, переработанное мясо, салями, пастеризованное молоко, непастеризованное молоко, сырые овощи и др. [10].

В соответствии с требованиями технических регламентов ТС и Единых санитарных требований ТС не допускается содержание *L. monocytogenes* в 25 г продукта, что соответствует допустимому уровню содержания бактерий 0,04 КОЕ *L. monocytogenes*/г, для всех исследуемых групп продуктов.

Основным документом Комиссии Codex Alimentarius, содержащим требования к допустимым уровням *L. Monocytogenes* в пище, является CAC/GL61-2007 [11]. В соответствии с CAC/GL61-2007 значение критерия допустимого содержания *L. monocytogenes* в продуктах питания выбирается, исходя из вероятности роста и размножения бактерий в исследуемой группе продуктов. Так, для пищевых продуктов, не поддерживающих рост и размножение *L. monocytogenes* в силу своих физико-химических свойств, установлен допустимый уровень содержания бактерий в 100 КОЕ *L. monocytogenes*/г, а для пищевых продуктов, в которых возможен рост и размножение *L. monocytogenes*, – 0,04 КОЕ *L. monocytogenes*/г. Содержание *L. monocytogenes* в рыбной и плодоовощной продукции нормируется по CAC/GL 21-1997 [12] в соответствии с установленными требованиями к производству и применением системы HACCP.

В странах Европейского союза в соответствии с Регламентом ЕС 1441/2007 [13] установлены критерии содержания *L. monocytogenes* для детского питания и продуктов лечебного питания (0,04 КОЕ *L. monocytogenes*/г), для других продуктов питания, в которых возможны рост и размножение *L. monocytogenes* (100 КОЕ *L. monocytogenes*/г – во время обращения на рынке, 0,04 КОЕ *L. monocytogenes*/г – перед выпуском на рынок производителем), а также для других продуктов, не поддерживающих рост и размножение *L. monocytogenes* (100 КОЕ *L. monocytogenes*/г).

Для оценки популяционных рисков здоровью, связанных с поступлением *L. monocytogenes* с продуктами питания, применялись модели «доза – ответ». В данном контексте под дозой понимается количество поступивших через желудочно-кишечный тракт микроорганизмов. Негативный эффект со стороны здоровья рассматривался как вероятность инфицирования, развития заболевания или наступления смерти. Подобные модели, как правило, построены с использованием известных статистических функций распределения вероятности, коэффициенты зависимостей определяются из результатов эпидемиологических исследований. Следует заметить, что в рассматриваемых моделях описаны зависимости «доза – ответ» на уровне популяции, вероятность заболевания на индивидуальном уровне не оценивается. При оценке риска следует обращать внимание на характеристики исследуемой популяции, в особенности на иммунный статус.

Одной из наиболее простых и часто используемых моделей является экспоненциальная модель с одним параметром [14, 15]:

$$P_i = 1 - \exp[-r_i N_i], \quad (2)$$

где P_i – вероятность заболевания после потребления i -го продукта, N_i – потребленная доза микроорганизмов, r_i – параметр, соответствующий вероятности заболевания при воздействии единичного микроорганизма.

Уравнение (2) широко применяется для оценки вероятности заболеваний, обусловленных воздействием *Listeria monocytogenes* [16]. В расчетах риска заболевания людей с нормальным иммунитетом бы-

ли использованы известные коэффициенты по трем видам продуктов:

1. Копченая рыба: $r_1 = 5,6 \cdot 10^{-10}$ [17].
2. Шоколадное молоко: $r_2 = 5,8 \cdot 10^{-12}$ [16].
3. Салат: тунец – кукуруза (овощи): $r_3 = 1,8 \cdot 10^{-8}$ [16].

Ежедневная доза микроорганизмов N_i рассчитывалась на этапе оценки экспозиции.

При оценке риска заболевания после употребления нескольких видов продуктов применялась гипотеза аддитивности вероятности $P = \sum_i P_i$, допустимая

при малых значениях P_i .

Для расчета вероятности заболевания у людей чувствительной группы использовался коэффициент $r = 3,15 \cdot 10^{-7}$.

Оценка экспозиции проводилась на основе среднесуточного потребления групп пищевых продуктов, считающихся наиболее вероятными источниками *L. monocytogenes* [18], различными группами населения и допустимого содержания *L. monocytogenes* в продуктах питания. Для населения Российской Федерации рассматривались несколько вариантов суточного потребления взрослым населением, в том числе беременными и кормящими женщинами, следующих категорий продуктов питания: овощи, фрукты, жировые продукты, молочные продукты, мясные продукты, рыба (морепродукты), используемых для оценки экспозиции *L. monocytogenes* [17]. Беременные и кормящие женщины рассматривались в качестве чувствительных групп населения. Характеристика сценариев экспозиции представлена в табл. 3.

Таблица 3

Характеристика сценариев экспозиции

Сценарий	Набор продуктов питания	Допустимое содержание <i>L. monocytogenes</i> в пищевом продукте, КОЕ/г
1	Рекомендуемое суточное потребление пищевых продуктов в Российской Федерации	0,04**
2	Рекомендуемое суточное потребление пищевых продуктов в Российской Федерации	100
3	Фактическое суточное потребление пищевых продуктов взрослым населением Российской Федерации	0,04
4	Фактическое суточное потребление пищевых продуктов взрослым населением Российской Федерации	100
5	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для беременных, дополненный результатами моделирования для сценария 1 (овощи и рыба)*	0,04
6	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для беременных, дополненный результатами моделирования для сценария 2 (овощи и рыба)*	100
7	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для беременных, дополненный результатами моделирования для сценария 3 (овощи и рыба)*	0,04
8	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для беременных, дополненный результатами моделирования для сценария 4 (овощи и рыба)*	100
9	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин, дополненный результатами моделирования для сценария 1 (овощи и рыба)*	0,04
10	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин, дополненный результатами моделирования для сценария 2 (овощи и рыба)*	100
11	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин, дополненный результатами моделирования для сценария 3 (овощи и рыба)*	0,04
12	Оптимальный среднесуточный набор продуктов питания для кормящих женщин, дополненный результатами моделирования для сценария 4 (овощи и рыба)*	100

Максимальное суточное поступление *L. monocytogenes* с продуктами питания с учетом оптимального среднесуточного набора продуктов питания для беременных и кормящих женщин представлено в табл. 4.

По результатам моделирования зависимости «доза – ответ» были получены суммарные вероятности развития листериоза для 12 сценариев воздействия (табл. 5).

Таким образом, для всех сценариев экспозиции, разработанных с учетом максимального допустимого содержания *L. monocytogenes* в пищевом продукте, готовом к употреблению и поступившем на рынок (100 КОЕ *L. monocytogenes*/г), риск возникновения листериоза оценивается как неприемлемый для населения.

В сценариях экспозиции с использованием допустимого содержания *L. monocytogenes* на конечной точке производства пищевого продукта (0,04 КОЕ *L. monocytogenes*/г) уровень риска нарушений здоровья, связанных с поступлением *L. monocytogenes* с пищевыми продуктами, характеризуется как пренебрежимо малый (сценарии на основе оптимального и фактического суточного потребления продуктов питания населением РФ) и допустимый (сценарии на основе оптимального среднесуточного набора продуктов для беременных и кормящих женщин).

В некоторых случаях при обосновании гигиенических нормативов наряду с количественной оценкой риска здоровью используется количественная оценка вероятного эффекта.

Так, для решения важной задачи обоснования используемых в странах Таможенного союза допустимых уровней содержания нитратов в продуктах растениеводства применялась оценка канцерогенного риска с учетом вероятной связи между уровнями нитратов и концентрацией нитрозаминов, которые являются канцерогенами в продуктах питания, а также вероятности развития неканцерогенных эффектов [19].

Наиболее чувствительной группой населения являются дети. Это связано с рядом факторов: более высокий уровень потребления жидкости на кг массы тела, повышенный риск развития кишечных инфекций, повышенная по сравнению с взрослыми склонность гемоглобина к окислению, несовершенство желудочно-кишечного тракта, приводящее к повышению pH желудка, что в свою очередь создает благоприятную среду для нитратвосстанавливающей микрофлоры и восстановления нитратов до нитритов, кроме того, наличие у детей раннего возраста менее активной, в сравнении с более старшими детьми и взрослыми, метгемоглобинредуктазы, а следовательно, ее способность метаболизировать излишки метгемоглобина.

Таблица 4

Максимальное суточное поступление *L. monocytogenes* с продуктами питания с учетом оптимального среднесуточного набора продуктов питания для беременных и кормящих женщин (г, брутто), полностью обеспечивающего их физиологические потребности в пищевых веществах и энергии

Группа продуктов питания	Беременные женщины		Кормящие женщины	
	Количество КОЕ <i>L. monocytogenes</i> (допустимое содержание <i>L. monocytogenes</i> в пищевом продукте 0,04 КОЕ/г)	Количество КОЕ <i>L. monocytogenes</i> (допустимое содержание <i>L. monocytogenes</i> в пищевом продукте 100 КОЕ/г)	Количество КОЕ <i>L. monocytogenes</i> (допустимое содержание <i>L. monocytogenes</i> в пищевом продукте, 0,04 КОЕ/г)	Количество КОЕ <i>L. monocytogenes</i> (допустимое содержание <i>L. monocytogenes</i> в пищевом продукте 100 КОЕ/г)
Овощи	20	5000	20	5000
Фрукты	12,8	3200	12,8	3200
Жировые продукты	2,48	6200	2,48	6200
Молочные продукты	23,6	5900	27,6	6900
Мясные продукты	6,8	1700	6,8	1700
Рыба (морепродукты)	2,8	700	2,8	700

Таблица 5

Результаты оценки вероятности развития листериоза

Группа продуктов питания	Сценарий 1	Сценарий 2	Сценарий 3	Сценарий 4	Сценарий 5	Сценарий 6
Овощи	2,76E-07	6,89E-04	1,41E-07	3,53E-04	2,76E-07	6,89E-04
Молочные продукты	2,16E-10	5,40E-07	1,29E-10	3,22E-07	7,43E-06	1,86E-03
Мясные продукты	–	–	–	–	–	–
Рыба	1,35E-09	3,37E-06	5,38E-10	1,34E-06	1,35E-09	3,37E-06
Сумма	2,77E-07	6,93E-04	1,42E-07	3,54E-04	7,71E-06	2,55E-03
Группа продуктов питания	Сценарий 7	Сценарий 8	Сценарий 9	Сценарий 10	Сценарий 11	Сценарий 12
Овощи	1,41E-07	3,53E-04	2,76E-07	6,89E-04	1,41E-07	3,53E-04
Молочные продукты	7,43E-06	1,86E-03	8,69E-06	2,17E-03	8,69E-06	2,17E-03
Мясные продукты	–	–	–	–	–	–
Рыба	5,38E-10	1,34E-06	1,35E-09	3,37E-06	5,38E-10	1,34E-06
Сумма	7,57E-06	2,21E-03	8,97E-06	2,86E-03	8,83E-06	2,52E-03

На этапе оценки зависимости «доза – ответ» на основании опубликованных результатов исследований действия нитратов были построены экспоненциальные модели зависимости возникновения неканцерогенного (3) (метгемоглобинемия) [20] и канцерогенного (4) [21] ответов от уровня поступления нитратов с продуктами питания растительного происхождения. При моделировании вероятности возникновения метгемоглобинемии учитывался факт превращения 8 % нитратов, поступающих с продуктами питания, в нитриты:

$$y = 1 - e^{0,000639x}; \quad (3)$$

$$y = 1 - e^{1,44E-07x}, \quad (4),$$

где y – процент метгемоглобина в крови (3), канцерогенный риск (4), а x – количество поступившего в организм нитрата (мг/человек/день).

Оценка экспозиции проводилась на основе рекомендуемого и фактического среднесуточного потребления пищевых продуктов растительного происхождения в РФ и допустимых в странах Таможенного союза уровней содержания в них нитратов. В ходе оценки экспозиции были сформированы пять сценариев, учитывающих поступление нитратов с продуктами питания растительного происхождения при рекомендуемом уровне поступления овощей и картофеля (максимальные значения диапазона) (сценарий 1), при среднем фактическом уровне потребления населением в возрасте от 1 до 11 лет (сценарий 2), в возрасте от 11 до 18 лет (сценарий 3), в возрасте от 18 до 60 лет (сценарий 4), в возрасте старше 60 лет (сценарий 5) и допустимые уровни содержания нитратов в овощах и картофеле, принятые в странах Таможенного союза.

Для разработанных сценариев было рассчитано возможное суточное поступление нитратов с овощами и картофелем, а также дозы нитратов с использованием стандартных значений средней массы тела для детей (22,6 кг), подростков (53,0 кг) и взрослых (60,0 кг). Полученные уровни возможного суточного поступления нитратов и значения суточных доз нитратов, поступающих с продуктами растительного происхождения, для различных сценариев представлены в табл. 6.

По результатам моделирования зависимости «доза – ответ» были получены вероятные уровни

Таблица 6

Уровни поступления нитратов с растениеводческой продукцией и соответствующие им дозы для различных сценариев экспозиции

Фактор	Сценарий				
	1	2	3	4	5
Поступление нитратов, мг/сут	202,2	47,9	70,5	87,5	84,0
Доза нитратов, мг/кг/сут	3,4	2,1	1,3	1,5	1,4

Таблица 7

Вероятные уровни содержания метгемоглобина для различных условий экспозиции нитратами

Сценарий	Поступление нитратов с продуктами питания растительного происхождения, мг/сут	Уровень метгемоглобина, %
1	202,2	1,03
2	47,9	0,24
3	70,5	0,36
4	87,5	0,45
5	84,0	0,43

содержания метгемоглобина для рассматриваемых пяти уровней экспозиции (табл. 7).

Уровни содержания метгемоглобина для всех исследуемых сценариев находятся в диапазоне от 0,24 % (сценарий 2) до 1,03 % (сценарий 1). С учетом того, что фоновый уровень метгемоглобина составляет от 1 до 3 %, а нарушения со стороны здоровья наблюдаются при уровнях более 10 %, результаты оценки риска здоровью допустимых уровней содержания нитратов в растениеводческой продукции показали, что величина прогнозируемого неканцерогенного эффекта – метгемоглобинемии – находилась в пределах фонового уровня. Это позволяет сделать вывод об отсутствии неприемлемого риска развития неканцерогенных эффектов (метгемоглобинемии), связанных с поступлением нитратов с продуктами растительного происхождения.

Уровень канцерогенного риска для всех исследуемых сценариев экспозиции находится на уровне предельно допустимого ($1 \cdot 10^{-6}$ – $1 \cdot 10^{-4}$), при этом максимальный уровень канцерогенного риска был получен для сценария 1, учитывающего рекомендуемые нормы потребления продуктов питания растительного происхождения и допустимые значения содержания нитратов в этих продуктах ($2,92 \cdot 10^{-5}$).

В рамках сотрудничества научных учреждений России, Беларуси и Казахстана предложены новые подходы к оценке риска продукции с использованием моделирования эволюции риска здоровью [22].

Использование этих подходов при обосновании гигиенических нормативов позволяет:

- ♦ прогнозировать эволюцию риска для здоровья за период контакта потребителя с продукцией;
- ♦ рассчитывать уровень риска для разных, в том числе чувствительных, групп потребителей;
- ♦ моделировать риск здоровью по заданным сценариям экспозиции

Эволюционная модель накопления риска здоровью (эволюция риска нарушений функций органов и систем организма) при использовании продукции (товаров) является математическим описанием процесса изменения состояния здоровья потребителей, находящихся под действием комплекса вредных факторов, свойственных продукции (товарам), в течение длительного времени. Эволюция риска нарушений функций органов и систем человека обусловлена дей-

ствием механизмов двух типов: естественные нарушения, связанные с клеточными повреждениями в органах, и приращение риска за счет ненормативного воздействия факторов, свойственных продукции (товарам).

Построение эволюционной модели накопления риска здоровью потребителей продукции (товаров) выполняется на основе парных зависимостей, отражающих влияние факторов, свойственных продукции (товарам), на состояние здоровья человека и опубликованных в научных изданиях. Парные зависимости включаются в эволюционную модель накопления риска здоровью потребителей продукции (товаров) с использованием алгоритмов их адаптации в расчетные формы.

Расчетной формой эволюционной модели является система рекуррентных соотношений, записанных для каждого вида ответа (нарушения здоровья). Общий вид рекуррентных соотношений задается выражением (5) [23–25]:

$$R_{t+1}^i = R_t^i + (\alpha_i R_t^i + \sum_j \Delta R_t^{ij}) C, \quad (5)$$

где R_{t+1}^i – риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени $t+1$;

R_t^i – риск нарушений здоровья по i -му ответу в момент времени t ;

α_i – коэффициент, учитывающий эволюцию риска за счет естественных причин;

ΔR_t^{ij} – прирост риска нарушений здоровья по i -му ответу, обусловленный действием j -го фактора в течение одного года с момента времени t ;

C – временной эмпирический коэффициент.

Временной эмпирический коэффициент позволяет организовывать выполнение расчетов с временным шагом менее одного года.

Значение временного эмпирического коэффициента (C) в зависимости от временного шага: 1 ч – 0,000114; один день – 0,00274; одна неделя – 0,019231; один месяц – 0,083333; один год – 1.

При эволюционном моделировании рассматриваются:

- риск возникновения неинфекционных неканцерогенных нарушений функций органов и систем организма при воздействии химических факторов (неканцерогенные вещества);

- риск возникновения канцерогенных эффектов (злокачественных новообразований), вызванных воздействием химических факторов (канцерогенные вещества);

- риск возникновения инфекционных и паразитарных заболеваний при воздействии биологических агентов.

Прирост риска нарушений здоровью, обусловленный действием факторов, свойственных продукции (товарам), определяется на основе парных зависимостей (6):

$$\Delta R_t^{ij} = \beta_{ij} f^{ij}(X_t^j), \quad (6)$$

где ΔR_t^{ij} – прирост риска нарушений здоровья по i -му ответу, обусловленный действием j -го фактора в течение одного года с момента времени t ;

β_{ij} – коэффициент, отражающий силу влияния j -го фактора, свойственного продукции (товарам), на скорость накопления риска i -го эффекта (ответа);

$f^{ij}(X_t^j)$ – функция, отражающая зависимость между экспозицией j -го фактора (X_t^j) и риском нарушений здоровья по i -му эффекту (ответу);

X_t^j – экспозиция j -го фактора в момент времени t .

Конкретный вид функции $f^{ij}(X_t^j)$ и значения коэффициентов β_{ij} могут быть различными для каждой пары «фактор – эффект (ответ)» ввиду различия механизмов действия факторов и методов построения моделей.

Коэффициенты, учитывающие эволюцию риска за счет естественных причин (α_i), определяются, исходя из фоновых показателей заболеваемости и смертности для классов болезней (в случае неканцерогенного риска) и отдельных нозологий (при оценке риска канцерогенных эффектов), отражающих функциональные нарушения критических органов и систем.

Особенностями при выборе действующих уровней экспозиции для химических факторов риска продукции (товаров) являются:

- ориентирование при установлении действующего уровня на критические эффекты (критические органы/системы), которые возникают при действии наименьшего уровня экспозиции (для неканцерогенного действия);

- установление действующего уровня для различных временных характеристик экспозиции (острая, хроническая);

- отсутствие действующего уровня для канцерогенного воздействия химических веществ, обладающих генотоксическим механизмом действия.

Характеристиками (параметрами) зависимости «доза – ответ» являются:

- величина наклона зависимости, отражающая возрастание вероятности развития опасной реакции при увеличении дозы (концентрации) на 1 мг/кг или 1 мг/м³ (SF_i, SF_o, SF_d, UR);

- уровень воздействия, связанный с определенной вероятностью эффекта;

- безопасный уровень воздействия (для неканцерогенов и канцерогенов, обладающих негенотоксическим механизмом действия).

При оценке микробиологического риска оценка зависимости «экспозиция – ответ» входит в этап характеристики опасности. К особенностям оценки зависимостей «экспозиция – ответ» для биологических факторов относятся:

- анализ восприимчивости контингента риска к воздействию биологических факторов опасности продукции (товаров);

- необходимость оценки (при использовании данных лабораторных исследований) источников

и методов приготовления материала, содержащего патогены;

- учет изменчивости и вирулентности возбудителя в ходе взаимодействия с восприимчивым организмом и окружающей средой;

- расчет вероятности воздействия биологического агента на людей с различным уровнем иммунитета;

- возможность сохранения микроорганизмов в источнике, факторах передачи возбудителя инфекции;

- использование статистических моделей зависимости между дозой, вирулентностью и проявлением (тип, тяжесть) ответов со стороны здоровья в восприимчивой популяции с учетом путей поступления.

Подобный подход был применен при обосновании гигиенического норматива содержания рактопамина в мясопродуктах. В соответствии с решением Комиссии Codex Alimentarius были установлены максимально допустимые уровни содержания рактопамина в свинине и говядине – 0,01 мг/кг, печени – 0,04 мг/кг, почках – 0,09 мг/кг [26].

Вместе с тем в настоящее время рактопамин запрещен для использования при откармливании сельскохозяйственных животных в 80 странах мира, включая страны Европейского союза [27, 28], разрешен к использованию в свиноводстве 22 странами. Рактопамин используется в ряде стран в качестве кормовой добавки, стимулирующей наращивание мышечной массы, сокращение жировой массы и повышение эффективности использования кормов у свиней, крупного рогатого скота, индеек.

Позиция российской делегации, высказанная на 35-й Сессии Комиссии Codex Alimentarius, заключалась в том, что допустимая суточная доза рактопамина недостаточно обоснована и не может быть использована для установления максимально допустимых уровней содержания рактопамина в мясе и субпродуктах. Научным обоснованием для такой позиции послужили результаты оценки риска здоровью, проведенной научно-исследовательскими организациями Роспотребнадзора совместно с НИИ питания РАМН.

Токсикологическая оценка рактопамина в экспериментах на животных не позволила сделать однозначные выводы о недействующих уровнях. В экспериментах на мышах, крысах, собаках и обезьянах при перорально введенных дозах от 2 до 568 мкг/кг массы тела регистрировался ряд дозозависимых эффектов, в том числе увеличение частоты сердечных сокращений и амплитуды сокращений левого желудочка сердца, снижение как систолического, так и диастолического артериального давления. В ряде исследований отмечено, что эффекты (например, брадикардия у собак) наблюдались и при минимальной экспозиции [27, 29].

При оценке риска здоровью, связанного с поступлением остаточных количеств рактопамина с пище-

выми продуктами, рекомендуемых Комиссией Codex Alimentarius, проведенной в Российской Федерации, в качестве исходной информации для формирования модели зависимости «экспозиция – эффект» для расчета уровня канцерогенного риска использовалась информация о развитии лейомиомы матки в эксперименте на мышах [30]. Установлено, что канцерогенный риск будет соответствовать приемлемому уровню.

В отношении неканцерогенного воздействия моделирование зависимости «экспозиция – эффект» проводилось на основании информации, приведенной в докладах ФАО/ВОЗ [31] европейских экспертов. В качестве базовой модели использовалась эволюционная модель накопления риска нарушений функций сердечно-сосудистой системы, описанная в методических рекомендациях «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей»⁵.

В соответствии с указанным документом при моделировании строится рекуррентное соотношение накопления риска функциональных нарушений для сердечно-сосудистой системы по формуле (5). При построении рекуррентного соотношения накопления риска функциональных нарушений для сердечно-сосудистой системы под воздействием рактопамина, поступающего с мясопродуктами, принималась во внимание его токиокинетика (снижение содержания в организме в течение суток на 85 % [32]), и в качестве маркерного эффекта рассматривалось увеличение частоты сердечных сокращений.

Данное рекуррентное уравнение является основой для построения кривой эволюции риска нарушений функций сердечно-сосудистой системы под воздействием дозы D рактопамина (расчетный риск) и сопряженной с ней кривой без учета влияния рактопамина ($D = 0$) (фоновый риск).

Оценка неканцерогенного риска здоровью, поступающего с пищевыми продуктами, производилась для двух сценариев: содержание рактопамина в количествах, рекомендуемых Комиссией Codex Alimentarius в качестве МДУ и на уровне предела количественного определения рактопамина в мясопродуктах.

В результате моделирования нарушения функций сердечно-сосудистой системы установлено, что при реализации первого сценария (поступление пищевых продуктов, содержащих рактопамин на уровне остаточных количеств, предложенных Комиссией Codex Alimentarius) приведенный риск нарушения функций сердечно-сосудистой системы составит 0,47, что в соответствии с МР 2.1.10.0062-12⁵ классифицируется как неприемлемый риск. При оценке риска по второму сценарию (поступление рактопамина с пищевыми продуктами на уровне предела

⁵ МР 2.1.10.0062-12. Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей: методические рекомендации. – М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора, 2012. – 36 с.

количественного определения) приведенный риск нарушения функций сердечно-сосудистой системы составит 0,141, что в соответствии с МР 2.1.10.0062-12 также классифицируется как неприемлемый риск. Этот уровень риска также может привести к сокращению прогнозируемой продолжительности жизни за счет дополнительных случаев заболеваний сердечно-сосудистой системы (болезней, характеризующихся повышенным кровяным давлением, атеросклеротической болезни сердца).

В соответствии с изложенным величина ДСД (*ADI*), принятая в качестве основы для установления МДУ рактопамина, находится в интервале 0–1 мкг/кг массы тела, то есть достоверно не отличается от нуля, ввиду чего и не может быть практически использована, в частности, при определении допустимых остатков рактопамина в мясных продуктах.

Представленный опыт оценки риска здоровью при обосновании гигиенических критериев безопасности пищевых продуктов в ЕАЭС и России может быть полезен для совершенствования и международной гармонизации оценки риска. В качестве основных направлений этого процесса целесообразно рассмотреть:

- ♦ сближение научных подходов к оценке риска здоровью потребителей при обосновании гигиенических нормативов;
- ♦ гармонизацию инструментов оценки риска;
- ♦ обмен опытом и конструктивное международное обсуждение практики обоснования гигиенических нормативов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. CAC/GL 62-2007 Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments. – Rome, 2007. – 41 p.
2. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives // World Health Organ Tech Rep Ser. – 1990. – Vol. 799. – P. 1–68.
3. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. – Geneva: World Health Organization, 1999. – 108 p.
4. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food // WHO Food Additives Series. – 1996. – № 38. – Nos 873–883 on INCHEM [Электронный ресурс] // WHO. – URL: <http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/> (дата обращения: 16.04.2017).
5. К оценке дополнительного риска заболеваний желудочно-кишечного тракта, ассоциированных с дисбиозом кишечной микрофлоры вследствие воздействия остаточных концентраций тетрациклина в пищевых продуктах / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, А.И. Аминова, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов // Здоровье населения и среда обитания. – 2012. – № 7. – С. 46–48.
6. Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria / C. Moubareck, F. Gavini, L. Vaugien, M.J. Butel, F. Doucet-Populaire // J. Antimicrob. Chemother. – 2005. – Vol. 55, № 1. – P. 38–44.
7. Foodborne listeriosis. Report of the WHO Working Group // Bulletin of the World Health Organization. – 1988. – Vol. 66, № 4. – P. 421–428.
8. Food-related illness and death in the United States / P.S. Mead, L. Slutsker, V. Dietz, L.F. McCraig, S. Bresee, C. Shapiro, P.M. Griffin, R.V. Tauxe // Emerging Infectious Diseases. – 1999. – Vol. 5, № 5. – P. 607–625.
9. CDC [U.S. Centers for Disease Control and Prevention]. 1998. 1997 Annual Report. CDC/USDA/FDA Foodborne Diseases Active Surveillance Network. CDC's Emerging Infections Program (Revised 14 March 2000) [Электронный ресурс]. – URL: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKEwiYjJLAus7eAhWJDSwKHAdkCMEQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww2a.cdc.gov%2Fncid%2Ffoodnet%2Fsteering%2F2004%2Fjune%2Fjune04_packet.pdf&usg=AOvVaw0UNrRvIsjf23RQ3IeZZOUB (дата обращения: 23.03.2017).
10. FDA/FSIS U.S. Food and Drug Administration/Food Safety and Inspection Agency (USDA). 2001. Draft Assessment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods. Center for Food Safety and Applied Nutrition (FDA) and Food Safety Inspection Service (USDA) [Электронный ресурс]. – URL: <https://www.foodsafety.gov/~dms/lmrisk.html> (дата обращения: 24.06.2013).
11. Guidelines On The Application Of General Principles Of Food Hygiene To The Control Of *Listeria Monocytogenes* In Foods. CAC/GL61-2007. – 2007. – 28 p. [Электронный ресурс]. – URL: http://www.fao.org/input/download/standards/10740/CXG_061e.pdf (дата обращения: 16.04.2017).
12. Principles and guidelines for the establishment and application of microbiological criteria related to foods. – Codex Alimentarius Volume 1B General requirements (Food hygiene), 1997. – 4 p.
13. Commission regulation (EC) No1441/2007 of 5 December 2007 amending Regulation (EC) No2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs [Электронный ресурс] // EUR-Lex. – URL: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2007/1441/oj> (дата обращения: 16.04.2017).
14. Haas C.N. Estimation of risk due to low doses of microorganisms: a comparison of alternative methodologies // American journal of epidemiology. – 1983. – Vol. 118. – P. 573–582.
15. Rose J.B., Haas C.N., Regli S. Risk assessment and control of waterborne giardiasis // American journal of public health. – 1991. – Vol. 81. – P. 709–713.
16. Risk assessment of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods: interpretative summary (Microbiological risk assessment series; no. 4). – Geneva: World Health Organization, 2004. – 81 p.

17. Lindqvist R., Westö A. Quantitative risk assessment for *Listeria monocytogenes* in smoked or gravad salmon/rainbow trout in Sweden // *International Journal of Food Microbiology*. – 2000. – Vol. 58. – P. 181–196.
18. Рекомендуемые наборы продуктов для питания беременных женщин, кормящих матерей и детей до 3 лет (Разработаны ГУ НИИ питания РАМН) [Электронный ресурс] // Регистр. – URL: http://www.rlsnet.ru/articles_467.htm (дата обращения: 16.04.2017).
19. Обоснование допустимых уровней содержания нитратов в растениеводческой продукции по критериям риска здоровью / П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, Н.Г. Атискова, В.М. Чигвинцев, Е.В. Хрущева // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2013. – Т. 248, № 11. – С. 47–48.
20. Shuval H.I., Gruener N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment // *Am. J. Public Health*. – 1972. – Vol. 62, № 8. – P. 1045–1052.
21. Ingested Nitrate and Nitrite and Cyanobacterial Peptide Toxins. International Agency for Research on Cancer (IARC), Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. – Geneva: World Health Organization, 2010. – Vol. 94. – 464 p.
22. Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров) / Евразийская экономическая комиссия. – М.: Юманите Медиа, 2014. – 115 с.
23. Камалтдинов М.Р., Кирьянов Д.А. Применение рекуррентных соотношений для оценки интегрального риска здоровью населения [Электронный ресурс] // *Здоровье семьи – 21 век*. – 2011. – № 3. – URL: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2011-3-6.pdf> (дата обращения: 16.04.2017).
24. Методические подходы к оценке интегрального риска здоровью населения на основе эволюционных математических моделей / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, И.В. Май, Д.А. Кирьянов // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2011. – № 10. – С. 6–9.
25. Методические подходы к оценке популяционного риска здоровью на основе эволюционных моделей / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, М.Р. Камалтдинов, М.Ю. Цинкер // *Здоровье населения и среда обитания*. – 2013. – Т. 238, № 1. – С. 4–6.
26. Residue evaluation of certain veterinary drugs. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting 2010 – Evaluation of data on ractopamine residues in pig tissues [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.fao.org/docrep/012/i1618e/i1618e00.pdf> (дата обращения: 16.04.2017).
27. Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the safety evaluation of ractopamine // *The EFSA Journal*. – 2009. – Vol. 1041. – P. 1–52.
28. Alemanno A., Capodice G. Testing the Limits of Global Food Governance: The Case of Ractopamine // *European Journal of Risk Regulation*. – 2012. – Vol. 3. – 12 p.
29. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Sixty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series 925 [Электронный ресурс]. – Rome, 2004. – URL: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43039/WHO_TRS_925.pdf?sequence=1 (дата обращения: 16.04.2017).
30. Williams G.D. A Chronic Toxicity Study of Ractopamine Hydrochloride Administered Orally to Beagle Dogs for One Year. Unpublished report on study No. D05885 from Toxicology Division, Lilly Research Laboratories, Division of Eli Lilly and Company, Greenfield, IN, USA. Submitted to WHO by Elanco Animal Health, Division of Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA, 1987. – 66 p.
31. WHO. Food additives series: 53 ractopamine (addendum) First draft prepared by Professor Fritz R. Ungemach [Электронный ресурс] // IPCS INCHEM. – URL: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v53je08.htm> (дата обращения: 16.04.2017).
32. Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO. – Rome, 1993. – 179 p.

Шур П.З., Зайцева Н.В. Оценка риска здоровью при обосновании гигиенических критериев безопасности пищевых продуктов // Анализ риска здоровью. – 2018. – № 4. – С. 43–56. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.05



HEALTH RISK ASSESSMENT WHEN GIVING GROUNDS FOR HYGIENIC CRITERIA OF FOOD PRODUCTS SAFETY

P.Z. Shur, N.V. Zaitseva

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

Safety of any product, including food, is viewed as absence of unacceptable risks for life and health. Given that, we propose methodical approaches to health risk assessment in substantiating hygienic standards for contaminants contents in food products; these standards are to be harmonized with internationally accepted principles and supplemented with a methodology recommended by the Eurasian Economic Commission. We describe approaches to assessment of product risks with application of health risk evolution modeling; when giving grounds for hygienic standards, these approaches allow to predict health risk evolution over a period during which a consumer contacts a product; to calculate risk levels for different consumer groups, including sensitive ones; to model health risk as per preset exposure scenarios.

The article contains some examples of setting hygienic requirements to contents of chemical contaminants and biological agents in food products. Thus, a hygienic standard for contents of tetracycline antibiotics in meat products was fixed taking into account consequences of gut organisms imbalance as an increased risk of digestive organs diseases, dermatitis, food allergy, or blood diseases. When a hygienic standard for ractopamine contents in meat products was being fixed, it was shown that its occurrence in any concentration that can be detected with contemporary techniques caused unacceptable health risk in a form of functional disorders in the circulatory system. Therefore, ractopamine was to be prohibited in any concentration. When maximum permissible nitrates contents in fruit and vegetable was being substantiated, experts took into account both carcinogenic risks caused by transformation of nitrates into nitrosoamines, and health risks related to methemoglobin formation. Hygienic requirements to permissible listeria contents in food products ready for consumption were substantiated taking into account quantities of such products (primarily, dairy ones) recommended for consumption by sensitive population groups (first of all, pregnant and breast-feeding women).

The outlined experience accumulated in health risk assessment when giving grounds for hygienic criteria of food products safety in the EAEU and Russia can be useful for improvement and international harmonization of risk assessment. It is advisable to consider such basic aspects in the process as possible convergence of scientific approaches to assessing consumer health risks when substantiating hygienic standards, harmonization of risk assessment tools, exchange of experience and a constructive international discussion on practices related to substantiation of hygienic standards.

Key words: health risk assessment, hygienic standards, food products, hazard factors, level of exposure, international harmonization of risk assessment.

References

1. CAC/GL 62-2007 Working Principles for Risk Analysis for Food Safety for Application by Governments. Rome, 2007, 41 p.
2. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-sixth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. World Health Organ Tech Rep Ser., 1990, vol. 799, pp. 1–68.
3. Evaluation of certain veterinary drug residues in food: fiftieth report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Geneva, World Health Organization, 1999, 108 p.
4. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. WHO Food Additives Series, 1996, № 38, nos 873–883 on INCHEM. Available at: <http://www.who.int/foodsafety/publications/monographs/en/> (16.04.2017).
5. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Aminov A.I., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R. To estimate the additional risk of diseases of the gastrointestinal tract associated with dysbiosis of the intestinal microflora due to the impact of tetracycline residues in foods. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2012, no. 7, pp. 46–48 (in Russian).
6. Moubareck C., Gavini F., Vaugien L., Butel M.J., Doucet-Populaire F. Antimicrobial susceptibility of bifidobacteria. *J Antimicrob Chemother*, 2005, vol. 55, no. 1, pp. 38–44.
7. Foodborne listeriosis. Report of the WHO Working Group. *Bulletin of the World Health Organization*, 1988, vol. 66, no. 4, pp. 421–428.
8. Mead P.S., Slutsker L., Dietz V., McCraig L.F., Bresee S., Shapiro C., Griffin P.M., Tauxe R.V. Food-related illness and death in the United States. *Emerging Infectious Diseases*, 1999, vol. 5, no. 5, pp. 607–625.

© Shur P.Z., Zaitseva N.V., 2018

Pavel Z. Shur – Doctor of Medicine, Academic Secretary (e-mail: shur@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145>).

Nina V. Zaitseva – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor, Scientific Director (e-mail: znv@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-25-34; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

9. CDC [U.S. Centers for Disease Control and Prevention]. 1998. 1997 Annual Report. CDC/USDA/FDA Foodborne Diseases Active Surveillance Network. CDC's Emerging Infections Program (Revised 14 March 2000). Available at: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=2ahUKewiYjJLAus7eAhWJDSwKHAdkCMEQFjAAegQICRAC&url=https%3A%2F%2Fwww2a.cdc.gov%2Fncid%2Ffoodnet%2Fsteering%2F2004%2FJune%2FJune04_packet.pdf&usg=AOvVaw0UNrRvIsjf23RQ3IeZZOUB (23.03.2017).
10. FDA/FSIS [U.S. Food and Drug Administration/Food Safety and Inspection Agency (USDA)]. 2001. Draft Assessment of the relative risk to public health from foodborne *Listeria monocytogenes* among selected categories of ready-to-eat foods. Center for Food Safety and Applied Nutrition (FDA) and Food Safety Inspection Service (USDA). Available at: <https://www.foodsafety.gov/~dms/lmrisk.html> (24.06.2013).
11. Guidelines On The Application Of General Principles Of Food Hygiene To The Control Of *Listeria Monocytogenes* In Foods. CAC/GL61-2007, 2007, 28 p. Available at: http://www.fao.org/input/download/standards/10740/CXG_061e.pdf (16.04.2017).
12. Principles and guidelines for the establishment and application of microbiological criteria related to foods. Codex Alimentarius Volume 1B General requirements (Food hygiene), 1997, 4 p.
13. Commission regulation (EC) No1441/2007 of 5 December 2007 amending Regulation (EC) No2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs. EUR-Lex. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/eli/reg/2007/1441/oj> (16.04.2017).
14. Haas C.N. Estimation of risk due to low doses of microorganisms: a comparison of alternative methodologies. *American journal of epidemiology*, 1983, vol. 118, pp. 573–582.
15. Rose J.B., Haas C.N., Regli S. Risk assessment and control of waterborne giardiasis. *American journal of public health*, 1991, vol. 81, pp. 709–713.
16. Risk assessment of *Listeria monocytogenes* in ready-to-eat foods: interpretative summary (Microbiological risk assessment series; no. 4). Geneva, World Health Organization, 2004, 81 p.
17. Lindqvist R., Westö A. Quantitative risk assessment for *Listeria monocytogenes* in smoked or gravad salmon/rainbow trout in Sweden. *International Journal of Food Microbiology*, 2000, vol. 58, pp. 181–196.
18. Rekomenduemye nabory produktov dlya pitaniya beremennykh zhenshchin, kormyashchikh materei i detei do 3-kg let (Razrabotany GU NII pitaniya PAMH) [Food products recommended for consumption by pregnant women, breast-feeding mothers, and children under 3 (Drawn up by Scientific Research Institute for Nutrition of the Russian Academy of Sciences)]. *Registr.* Available at: http://www.rlsnet.ru/articles_467.htm (16.04.2017) (in Russian).
19. Shur P.Z., Kiryanov D.A., Atiskova N.G., Chigvintsev V.M., Khrushcheva E.V. Justification of acceptable nitrate levels in crop product using health risk criteria. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2013, vol. 248, no. 11, pp. 47–48 (in Russian).
20. Shuval H.I., Gruener N. Epidemiological and toxicological aspects of nitrates and nitrites in the environment. *Am. J. Public Health*, 1972, vol. 62, no. 8, pp. 1045–1052.
21. Ingested Nitrate and Nitrite and Cyanobacterial Peptide Toxins. International Agency for Research on Cancer (IARC), Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Geneva, World Health Organization, 2010, vol. 94, 464 p.
22. Metodologiya otsenki riskov zdorov'yu naseleniya pri vozdeistvii khimicheskikh, fizicheskikh i biologicheskikh faktorov dlya opredeleniya pokazatelei bezopasnosti produktsii (tovarov) / Evraziyskaya ekonomicheskaya komissiya [Health risk assessment methodology under exposure to chemical, physical, and biological factors for determining criteria of products (goods) safety / The Eurasian Economic Commission]. Moscow, Yumanite Media, 2014, 115 p. (in Russian).
23. Kamaltdinov M.R., Kiryanov D.A. The application of recurrent relations for integrated health risk assessment. *Zdorov'e sem'i - 21 vek*, 2011, no. 3. Available at: <http://www.fh-21.perm.ru/download/2011-3-6.pdf> (16.04.2017) (in Russian).
24. Zaitseva N.V., Shur P.Z., May I.V., Kiryanov D.A. Approaches to the assessment of integrated health risk population based on evolution of mathematical models. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2011, no. 10, pp. 6–9 (in Russian).
25. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R., Tsinker M.Yu. Methodical approaches for health population risk estimation based evolution models. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*, 2013, vol. 238, no. 1, pp. 4–6 (in Russian).
26. Residue evaluation of certain veterinary drugs. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting 2010 – Evaluation of data on ractopamine residues in pig tissues. Available at: <http://www.fao.org/docrep/012/i1618e/i1618e00.pdf> (16.04.2017).
27. Scientific Opinion of the Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) on a request from the European Commission on the safety evaluation of ractopamine. *The EFSA Journal*, 2009, vol. 1041, pp. 1–52.
28. Alemanno A., Capodice G. Testing the Limits of Global Food Governance: The Case of Ractopamine. *European Journal of Risk Regulation*, 2012, vol. 3, 12 p.
29. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Sixty-second report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO technical report series 925. Rome, 2004. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/43039/WHO_TRS_925.pdf?sequence=1 (16.04.2017).
30. Williams G.D. A Chronic Toxicity Study of Ractopamine Hydrochloride Administered Orally to Beagle Dogs for One Year. Unpublished report on study No. D05885 from Toxicology Division, Lilly Research Laboratories, Division of Eli Lilly and Company, Greenfield, IN, USA. Submitted to WHO by Elanco Animal Health, Division of Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA. June, 1987, 66 p.
31. WHO. Food additives series: 53 ractopamine (addendum) First draft prepared by Professor Fritz R. Ungemach. IPCS INCHEM. Available at: <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v53je08.htm> (16.04.2017).
32. Residues of Some Veterinary Drugs in Animals and Foods. FAO. Rome, 1993, 179 p.

Shur P.Z., Zaitseva N.V. Health risk assessment when giving grounds for hygienic criteria of food products safety. *Health Risk Analysis*, 2018, no. 4, pp. 43–56. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.05.eng

Получена: 22.10.2018

Принята: 15.11.2018

Опубликована: 30.12.2018