



Научная статья

О ДОСТАТОЧНОСТИ ОБОСНОВАНИЯ МАКСИМАЛЬНОГО ДОПУСТИМОГО УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ЗИЛПАТЕРОЛА В МЯСНОЙ ПРОДУКЦИИ

С.Е. Зеленкин¹, П.З. Шур¹, Д.А. Кирьянов¹, В.М. Чигвинцев¹,
О.Ю. Устинова¹, В.А. Фокин¹, Д.В. Суворов¹, Е.В. Федоренко²

¹Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения, Россия, 614045, г. Пермь, ул. Монастырская, 82

²Научно-практический центр гигиены, Республика Беларусь, 220012, г. Минск, ул. Академическая, 8

Объединенным Комитетом экспертов ФАО/ВОЗ был рекомендован максимально допустимый уровень содержания зилпатерола в мясе на уровне 0,5 мкг/кг на основании результатов анализа ряда научных исследований. Тем не менее обоснование рекомендованных нормативов нуждается в детальном обсуждении.

Осуществлен анализ обоснованности предложений ФАО/ВОЗ максимального допустимого уровня (МДУ) содержания зилпатерола в мясе по критерию риска для здоровья потребителей.

Анализ результатов исследований показал, что недействующая и минимальная действующая дозы установлены с учетом негативного воздействия на различные органы и системы организма. В качестве отправной точки для установления МДУ была принята пороговая доза при остром воздействии (LOAEL), обуславливающая формирование негативных эффектов со стороны нервной системы (развитие тремора). Однако модифицирующие факторы, использованные для разработки МДУ, не аргументированы. Также установлено, что минимальный действующий уровень для нервной системы при остром воздействии существенно меньше недействующих уровней для других органов и систем при хроническом воздействии, поэтому указанные результаты представляются противоречивыми.

Дополнительным фактором, который необходимо учитывать, является широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой популяции и факторов риска их развития. Поэтому не менее серьезным является потенциальное негативное действие на указанную систему, которое было однозначно выявлено и в острых, и в хронических экспериментах.

Проведенное моделирование динамики риска здоровью, обусловленного негативным воздействием потребления мясopодуKтов с остаточным содержанием зилпатерола, показало, что недопустимый уровень риска формирования неблагоприятных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы формируется даже при содержании зилпатерола на уровне чувствительности метода определения. Следовательно, принятие в настоящее время предлагаемых максимальных допустимых уровней содержания зилпатерола в мясе является преждевременным. Рекомендуется ограничить его содержание на уровне нижнего предела определения.

Ключевые слова: зилпатерол, пищевая продукция, мясная продукция, оценка риска, максимальный допустимый уровень, LOAEL, NOAEL, математическое моделирование.

© Зеленкин С.Е., Шур П.З., Кирьянов Д.А., Чигвинцев В.М., Устинова О.Ю., Фокин В.А., Суворов Д.В., Федоренко Е.В., 2022
Зеленкин Сергей Евгеньевич – младший научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: zelenkin@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>).

Шур Павел Залманович – доктор медицинских наук, ученый секретарь (e-mail: shur@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

Кирьянов Дмитрий Александрович – кандидат технических наук, заведующий отделом математического моделирования систем и процессов (e-mail: kda@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5406-4961>).

Чигвинцев Владимир Михайлович – кандидат физико-математических наук, научный сотрудник отдела математического моделирования систем и процессов (e-mail: cvm@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

Устинова Ольга Юрьевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе (e-mail: ustynova@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

Фокин Владимир Андреевич – научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: fokin@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0539-7006>).

Суворов Дмитрий Владимирович – младший научный сотрудник отдела анализа риска здоровью (e-mail: suvorov@fcrisk.ru; тел.: 8 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>).

Федоренко Екатерина Валерьевна – кандидат медицинских наук, доцент, заместитель директора по сопровождению практического санитарно-эпидемиологического надзора и работе с ЕЭК (e-mail: afedorenko71@mail.ru; тел.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

В настоящее время в мировой практике животноводства для увеличения продуктивности используются стимуляторы роста. Наряду с гормональными стимуляторами (стильбены, стероидные гормоны) практический интерес представляют негормональные стимуляторы роста, среди которых особое внимание уделяется бета-агонистам (рактопамин, зилпатерол, кленбутерол). Наибольший интерес с точки зрения безопасности для здоровья населения из всех бета-агонистов представляет зилпатерол.

В отдельных странах зилпатерол используется в виде соединения зилпатерола гидрохлорида в качестве кормовой добавки [1]. Целью применения зилпатерола является наращивание мышечной (миотической) и сокращение жировой массы, а также повышение эффективности использования кормов (наращивание миотической массы в результате использования кормовой добавки) у крупного рогатого скота [2].

На данный момент в ряде стран (Бразилия, Канада, Гватемала, Гондурас, Никарагуа, Перу, США и др.) использование зилпатерола гидрохлорида в качестве кормовой добавки признано безопасным для здоровья потребителей [3], в то время как Китай и Тайвань запрещают его использование в сельском хозяйстве и животноводстве [4]. В странах Европейского союза с 1996 г. применение β-агонистов (включая зилпатерол) разрешено только в ветеринарно-терапевтических целях. Вместе с тем его остаточное количество в мясе и мясопродуктах не регулируется¹.

Зилпатерол может оказывать влияние на β-адренорецепторы скелетной мускулатуры и гладкой мускулатуры бронхов, матки, сердца, сосудов и других органов [5–8]. Для человека неблагоприятные эффекты при поступлении зилпатерола ассоциированы с его фармакологической активностью и могут быть связаны с воздействием на сердечно-сосудистую систему (ССС) (с развитием сердечной недостаточности и дальнейшим сокращением ожидаемой продолжительности жизни [9–12]), дыхательную систему, нервную систему и общим действием на организм (в частности, увеличение температуры тела) [13], т.е. поступление его остаточных количеств с пищевыми продуктами может формировать недопустимый (неприемлемый) риск для здоровья населения.

В связи с этим в 2016 г. Объединенный Комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (JECFA) на основании результатов анализа ряда научных исследований рекомендовал максимальный допустимый уровень (МДУ) содержания зилпатерола в мясе на уровне 0,5 мкг/кг [14]. Тем не менее обоснование рекомендованных нормативов нуждается в детальном обсуждении.

Цель исследования – анализ обоснованности предложений ФАО/ВОЗ максимального допустимого уровня содержания зилпатерола в мясе по критерию риска для здоровья потребителей.

Анализ результатов исследований, использованных JECFA, показал, что в исследованиях острого действия, проводимых с участием добровольцев, в том числе больных астмой (как наиболее чувствительная группа), установлены недействующая (NOAEL) и минимальная действующая (LOAEL) дозы с учетом негативного воздействия на различные органы и системы организма (табл. 1). Установлено, что LOAEL-эффекты со стороны ССС составляют 0,25 мг/чел., со стороны респираторной системы – 0,1 мг/чел., со стороны нервной системы – 0,05 мг/чел. В свою очередь NOAEL-эффекты со стороны ССС составили 0,1 мг/чел., со стороны респираторной системы – 0,05 мг/чел. Недействующий уровень, обуславливающий негативные эффекты со стороны нервной системы в пределах изучаемой экспозиции, установить не удалось [14].

В хронических исследованиях на животных также были установлены недействующие дозы и минимальные действующие дозы со стороны сердечно-сосудистой системы, крови и системных эффектов (табл. 2). Так, LOAEL, обеспечивающая формирование негативных эффектов, со стороны ССС и крови составляла 0,05 мг/кг массы тела, со стороны системных эффектов – от 0,06 до 20,0 мг/кг массы тела. NOAEL-эффекты со стороны ССС составляли 0,01 мг/кг массы тела; со стороны крови – 0,02 мг/кг массы тела; со стороны системных эффектов – 0,2 мг/кг массы тела. Информация об исследовании хронического действия зилпатерола на нервную систему в материалах JECFA не приведена.

Таким образом, представленная JECFA информация показывает, что недействующий уровень при остром воздействии на нервную систему не установлен. Вместе с тем данных о негативном действии зилпатерола в диапазонах исследуемых доз при его хроническом поступлении на нервную систему не приведено.

Также установлено, что минимальный действующий уровень для нервной системы при остром воздействии существенно меньше недействующих уровней для других органов и систем при длительном воздействии, поэтому указанные результаты представляются противоречивыми.

Тем не менее в качестве отправной точки для установления МДУ была принята пороговая доза при остром воздействии (LOAEL), обуславливающая формирование негативных эффектов со стороны нервной системы (развитие тремора) на уровне 0,71 мкг/кг массы тела [14]. В качестве LOAEL была принята наименьшая доза, включенная в исследование. Вероятно, выбор такого критического эффекта связан с тем, что в большом количестве исследовательских работ в качестве критического неблагоприятного эффекта при кратковременном пероральном поступлении зилпатерола отмечают тремор скелетных мышц [15–18].

¹ Council Directive 96/22/EC of 29 April 1996 concerning on the use in stockfarming of certain substances having a hormonal or thyrostatic action and of beta-agonists, and repealing Directives 81/602/EEC, 88/146/EEC and 88/299/EEC // Official Journal of the European Communities. – 1996. – № L 125/3. – P. 3–9.

Таблица 1

Результаты исследований ИЕСФА по влиянию зилпатерола на человека при пероральном поступлении

Критический эффект	NOAEL, мг/чел.*	LOAEL, мг/чел.
Сердечно-сосудистая система:	0,10	0,25
Систолическое артериальное давление (повышение)	0,25	0,50
Диастолическое артериальное давление (повышение)	0,25	0,50
Объем сердечного выброса (увеличение)	0,25	0,50
Увеличение частоты сердечных сокращений	0,10	0,25
Дыхательная система: бронходилатация	0,05	0,10
Нервная система: тремор	–	0,05

Примечание: * – масса тела принята за 70 кг.

Таблица 2

Результаты исследований влияния зилпатерола на организм при хроническом действии

Исследуемый вид	Критический эффект	NOAEL, мг/кг массы тела в день	LOAEL, мг/кг массы тела в день
Мыши	Изменения соотношения форменных элементов крови	0,02	0,05
Крысы	Снижение частоты сердечных сокращений	–	0,05
	Увеличение массы тела	–	0,06
	Гиперсаливация, увеличение массы тела	0,2	2,0
Кролики	Увеличение массы тела	–	20,0
Собаки	Расширение периферических сосудов, увеличение частоты сердечных сокращений, снижение кровяного давления	–	0,5
Яванская обезьяна	Увеличение частоты сердечных сокращений	0,01	0,05

Допустимая суточная доза (ADI) была установлена на уровне 0–0,04 мкг/кг массы тела с применением фактора неопределенности 20, включая коэффициент неопределенности, равный 10 (экстраполяция результатов на наиболее чувствительных индивидуумов), и дополнительный коэффициент неопределенности, равный 2 (использование LOAEL вместо NOAEL). Вместе с тем отсутствуют сведения о применении фактора неопределенности, связанного с переносом результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии постоянного воздействия, несмотря на отсутствие недеятельных уровней экспозиции в отношении критического эффекта. Кроме того, величина фактора неопределенности, учитывающего использование LOAEL вместо NOAEL, вряд ли является достаточной.

Вместе с тем целесообразно учитывать, что при периоде полувыведения зилпатерола из организма животных при пероральном поступлении от 3,69 до 4,81 ч [5] может не происходить полного выведения его из организма в течение суток. Это приводит к тому, что до 2 % поступающей дозы зилпатерола остается в организме. Исходя из этого, можно сделать заключение, что ежедневное потребление мяса с остаточными количествами зилпатерола может рассматриваться как фактор хронической экспозиции.

Дополнительным фактором, который необходимо, на наш взгляд, учитывать, является широкая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний во взрослой популяции, равно как и факторов риска их развития. Поэтому не менее серьезным является потенциальное негативное действие на указанную систему, которое с учетом анаболического действия зилпатерола было однозначно выявлено и в острых, и в хронических экспериментах на животных.

В связи с тем что релевантных данных о действии зилпатерола на нервную систему не было представлено, с целью прогнозирования риска, обусловленного нарушениями функций ССС при его воздействии, было проведено математическое моделирование динамики риска здоровью для двух сценариев ежедневного потребления мяса, содержащего зилпатерол на уровне МДУ, предлагаемых Объединенным Комитетом ФАО/ВОЗ (0,0005 мг/кг), и на уровне его нижнего предела определения (НПО) в мясопродуктах (0,0001 мг/кг) [19]. Для прогнозирования использовалась эволюционная модель накопления риска нарушений функций ССС в соответствии с методическими рекомендациями Евразийской экономической комиссии².

Для расчетов применялось рекуррентное соотношение накопления риска функциональных нарушений:

² 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.

$$R_{t+1} = R_t + (\alpha \cdot R_t + \beta \cdot D)C \quad (1)$$

с заданным начальным значением риска R_0 ,
 где R_{t+1} – риск нарушений в момент времени $t+1$;
 R_t – риск нарушений в момент времени t ;
 α – коэффициент эволюции риска за счет естественных причин;
 β – коэффициент воздействия зилпатерола;
 C – временной эмпирический коэффициент (для суточного осреднения $C = 0,00274$);
 D – доза зилпатерола, мг/кг.

Коэффициент воздействия зилпатерола был установлен на основании модели, описывающей зависимость «экспозиция – вероятность эффекта», разработанной с учетом информации о влиянии зилпатерола на изменение вероятности маркера эффекта:

$$P = b_0 + b_1 \cdot D, \quad (2)$$

где P – вероятность развития эффекта, D – доза зилпатерола, мг/кг; $b_0 = 0,007$, $b_1 = 185,2$ – параметры модели.

С учетом полученной связи величины коэффициента β в уравнении (1) определяется формулой

$$\beta = g \cdot b_1, \quad (3)$$

где β – коэффициент действия зилпатерола на риск возникновения эффекта;

$g = 0,05$ – коэффициент тяжести эффекта;

$b_1 = 185,2$ – коэффициент влияния зилпатерола на изменение вероятности эффекта.

С учетом используемых величин коэффициентов величина итогового коэффициента β составила 9,26.

В результате итоговый вид рекуррентного уравнения для риска возникновения эффекта, формируемого воздействием зилпатерола на нижней границе уровня, представлен формулой

$$R_{t+1} = R_t + (0,0835 \cdot R_t + 9,29 \cdot D) \cdot 0,00274 \quad (4)$$

с начальным условием $R_t = 1,9 \cdot 10^{-4}$.

С использованием данного уравнения были построены кривая эволюции риска здоровью, обусловленного нарушением функций ССС под воздействием дозы D зилпатерола (расчетный риск), и сопряженная с ней кривая без учета влияния зилпатерола ($D = 0$) (фоновый риск). Дополнительный риск (ΔR_t) определялся для каждого момента времени как разность между фоновой и расчетной величинами риска.

Уровень приемлемого риска оценивался в соответствии с величиной приведенного индекса риска согласно методологии оценки рисков, принятой Евразийской экономической комиссией [20]. Потребление мяса оценивалось на основе статистических данных Российской Федерации³.

В результате моделирования было установлено, что при сценарии потребления мяса, содержащего зилпатерол на уровне предлагаемого Комиссией Codex Alimentarius МДУ, величина недопустимого риска здоровью населения будет достигнута к 35 годам. В то же время при потреблении мяса, содержащего зилпатерол на уровне нижнего предела его аналитического определения в мясе, величина недопустимого риска для здоровья будет достигнута к 55 годам (табл. 3).

Таким образом, ежедневное поступление зилпатерола с мясом, содержащегося даже на уровне чувствительности метода определения, может привести к недопустимым рискам для здоровья человека.

Таблица 3

Уровень приведенного индекса риска здоровью, обусловленного нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола при различных сценариях поступления с мясом

Возраст, лет	Значение индекса риска при потреблении мяса, содержащего зилпатерол на уровне МДУ	Значение индекса риска при потреблении мяса, содержащего зилпатерол на уровне НПО
5	0,0014	0,0003
10	0,0046	0,0009
15	0,0092	0,0018
20	0,0147	0,0029
25	0,0231	0,0046
30	0,0358	0,0072
35	0,0550*	0,0110
40	0,0842	0,0168
45	0,1285	0,0257
50	0,1959	0,0392
55	0,2987	0,0597
60	0,4561	0,0912
65	0,6984	0,1397

Примечание: * – жирным шрифтом выделены значения риска выше приемлемого.

³ Рацион питания населения 2013: статистический сборник // Росстат. – М.: ИИЦ «Статистика России», 2016. – 220 с.

Выводы. Предлагаемый JECFA максимальный допустимый уровень содержания zilpaterола в мясе на уровне 0,5 мкг/кг базируется на ADI, установленной на основе минимального действующего уровня кратковременной экспозиции, без учета хронического воздействия на нервную и сердечно-сосудистую системы; при использовании модифицирующих факторов перенос результатов кратковременного исследования на хроническое воздействие не учтен.

Это позволяет сделать вывод о недостаточной обоснованности предлагаемых JECFA МДУ zilpaterола в мясе. Кроме того, моделирование динамики риска здоровью, обусловленного негативным воздействием потребления мясopодуков с остаточ-

ным содержанием zilpaterола, показало, что недопустимый уровень риска формируется даже при его концентрации на уровне чувствительности метода определения.

Следовательно, принятие в настоящее время предлагаемых максимальных допустимых уровней содержания zilpaterола в мясе является преждевременным. Рекомендуется ограничить его содержание в мясе на уровне нижнего предела определения.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Davis H.E., Belk K.E. Managing meat exports considering production technology challenges // *Anim. Front.* – 2018. – Vol. 8, № 3. – P. 23–29. DOI: 10.1093/af/vfy007
2. Ivermectin: residue monograph // 81st Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) meeting, 2015. – 2016. – 37 p.
3. Совместная программа FAO/ВОЗ по разработке стандартов на пищевые продукты // 30-я сессия Европейского Координационного Комитета Кодекса Алиментарии, Астана, Казахстан, 3–7 октября 2016 г. – Астана, 2016.
4. Mulligan K.-M. The use of zilpaterol and ractopamine in beef production // *International Meat Topics.* – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. 6–7.
5. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food / prepared by the seventy-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). – Geneva: WHO, 2014. – 241 p.
6. Precision-cut liver slices as a model for assess hepatic cellular response of chitosan-glutathione nanoparticles on cultures treated with zilpaterol and clenbuterol / S. Piña-Olmos, M. Dolores-Hernández, R. Diaz-Torres, J.E. Ramirez-Bribiesca, R. López-Arellano, L.D. López Barrera, P. Ramirez-Noguera // *Toxicol. Mech. Methods.* – 2022. – Vol. 32, № 5. – P. 313–324. DOI: 10.1080/15376516.2021.2002992
7. Transcriptome analyses indicate that heat stress-induced inflammation in white adipose tissue and oxidative stress in skeletal muscle is partially moderated by zilpaterol supplementation in beef cattle / R.R. Reith, R.L. Sieck, P.C. Grijalva, R.M. Swanson, A.M. Fuller, D.E. Diaz, T.B. Schmidt, D.T. Yates, J.L. Petersen // *J. Anim. Sci.* – 2022. – Vol. 100, № 3. – P. skac019. DOI: 10.1093/jas/skac019
8. Expression profiling of skeletal muscle following acute and chronic β 2-adrenergic stimulation: implications for hypertrophy, metabolism and circadian rhythm / M.A. Pearen, J.G. Ryall, G.S. Lynch, G.E. Muscat // *BMC Genomics.* – 2009. – Vol. 10. – P. 448–468. DOI: 10.1186/1471-2164-10-448
9. Long-term β -adrenergic stimulation leads to downregulation of protein phosphatase inhibitor-1 in the heart / A. El-Armouche, F. Gocht, E. Jaeckel, K. Wittköpper, M. Peeck, T. Eschenhagen // *Eur. J. Heart Fail.* – 2007. – Vol. 9, № 11. – P. 1077–1080. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.09.006
10. Galandrin S., Bouvier M. Distinct signaling profiles of β 1 and β 2 adrenergic receptor ligands toward adenylyl cyclase and mitogen-activated protein kinase reveals the pluridimensionality of efficacy // *Mol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 70, № 5. – P. 1575–1584. DOI: 10.1124/mol.106.026716
11. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease / A. Diaz, M.G. Bourassa, M.-C. Guertin, J.-C. Tardif // *Eur. Heart J.* – 2005. – Vol. 26, № 10. – P. 967–974. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi190
12. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования / С.В. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов, В.В. Константинов, А.В. Капустина, О.В. Вихирева, С.С. Давыдова, Н.Е. Гаврилова // *Кардиология.* – 2005. – Т. 45, № 10. – С. 45–50.
13. Simultaneous analysis of spectinomycin, halquinol, zilpaterol, and melamine in feedingstuffs by ion-pair liquid chromatography–tandem mass spectrometry / L. Molognoni, N.C. de Souza, L.A. de Sá Ploêncio, G.A. Micke, H. Daguer // *J. Chromatogr. A.* – 2018. – Vol. 1569. – P. 110–117. DOI: 10.1016/j.chroma.2018.07.048
14. Review of proposed MRLs, safety evaluation of products obtained from animals treated with zilpaterol and evaluation of the effects of zilpaterol on animal health and welfare / European Food Safety Authority, D. Arcella, K. Baert, M. Binaglia, A. Gervelmeyer, M.L. Innocenti, O. Ribo, H. Steinkellner, H. Verhagen // *EFSA Journal.* – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 4579. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4579
15. Hunt T.L. Cardiovascular activity and safety of ractopamine hydrochloride: determination of a no-effect dose. Unpublished report on study No. T4V-LC-ERAA from Pharmaco LSR, Austin, Texas 78704, USA. – 1994.
16. Sears M.R. Adverse effects of beta-agonists // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2002. – Vol. 110, suppl. 6. – P. S322–S328. DOI: 10.1067/mai.2002.129966
17. Effect of β 1- and β 2-adrenergic stimulation on energy expenditure, substrate oxidation and UCP3 expression in humans / J. Hoeks, M.A. van Baak, M.K.C. Hesselink, G.B. Hul, H. Vidal, W.H.M. Saris, P. Schrauwen // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2003. – Vol. 285, № 4. – P. E775–E782. DOI: 10.1152/ajpendo.00175.2003

18. Chitosan-glutathione nanoparticles modify hepatic cellular response on bovine precision-cut liver slices treated with zilpaterol and clenbuterol / S.P. Olmos, M.D. Hernández, R. Díaz Torres, J.E. Ramírez Bribiesca, R. López Arellano, P. Ramírez Noguera // Research Square. – 2021. – P. 1–19. DOI: 10.21203/rs.3.rs-563479/v1

19. Материалы к обоснованию максимально допустимых уровней содержания zilпатерола в пищевых продуктах [Электронный ресурс] / Н.В. Зайцева, П.З. Шур, О.Ю. Устинова, Д.А. Кирьянов, С.Е. Зеленкин, В.М. Чигвинцев, В.А. Фокин, К.В. Четверкина, Д.В. Суворов // ФБУН ФНЦ МПТ УРЗН. – 2018. – 26 с. – URL: <http://fcrisk.ru/node/1576> (дата обращения: 11.11.2022).

20. Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров) / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 3. – С. 4–18.

О достаточности обоснования МДУ содержания zilпатерола в мясной продукции / С.Е. Зеленкин, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов, В.М. Чигвинцев, О.Ю. Устинова, В.А. Фокин, Д.В. Суворов, Е.В. Федоренко // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 109–116. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.10

UDC 613.28

DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.10.eng



Read
online

Research article

ON SUFFICIENT SUBSTANTIATION FOR MAXIMUM PERMISSIBLE LEVEL OF ZILPATEROL IN MEAT PRODUCTS

S.E. Zelenkin¹, P.Z. Shur¹, D.A. Kiryanov¹, V.M. Chigvintsev¹, O.Yu. Ustinova¹, V.A. Fokin¹, D.V. Suvorov¹, E.V. Fedorenko²

¹Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82 Monastyrskaya Str., Perm, 614045, Russian Federation

²Scientific-Practical Hygiene Center, 8 Akademicheskaya Str., Minsk, 220012, Republic of Belarus

The Joint FAO/WHO Expert Committee recommends the maximum permissible level of zilpaterol in meat to be fixed at 0.5 µg/kg. This level is substantiated by results of analysis described in several research works. Nevertheless, substantiation provided for this recommended standard requires a detailed discussion.

In this study, we aimed to analyze substantiation of FAO/WHO suggestions on the maximum permissible level (MPL) of zilpaterol in meat as per health risks for consumers.

© Zelenkin S.E., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Ustinova O.Yu., Fokin V.A., Suvorov D.V., Fedorenko E.V., 2022
Sergey E. Zelenkin – Junior Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: zelenkin@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509>).

Pavel Z. Shur – Doctor of Medical Sciences, Chief Researcher-Academic Secretary (e-mail: shur@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105>).

Dmitrii A. Kiryanov – Candidate of Technical Sciences, Head of the Department for Mathematical Modeling of Systems and Processes; Associate Professor at the Department of Human Ecology and Life Safety (e-mail: kda@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5406-4961>).

Vladimir M. Chigvintsev – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Researcher at the Situation Modeling and Expert and Analytical Management Techniques Laboratory (e-mail: cvm@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 237-18-04; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0345-3895>).

Ol'ga Yu. Ustinova – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director responsible for Clinical Work (e-mail: ustinova@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 236-32-64; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9916-5491>).

Vladimir A. Fokin – Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: fokin@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0539-7006>).

Dmitrii V. Suvorov – Junior Researcher at the Health Risk Analysis Department (e-mail: suvorov@fcrisk.ru; tel.: +7 (342) 238-33-37; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650>).

Ekaterina V. Fedorenko – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Deputy Director responsible for support of practical sanitary-epidemiologic surveillance and work with the Eurasian Economic Commission (e-mail: afedorenko71@mail.ru; tel.: +375 (17) 284-13-70; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1240-1234>).

Our analysis of research results revealed that the no observed adverse effect level (NOAEL) and the lowest observed adverse effect level (LOAEL) were established allowing for negative effects on various organs and systems in the body. The lowest observed adverse effect level (LOAEL) under acute exposure was taken as a baseline for establishing MPL. This level produces negative effects on the nervous system (developing tremor). However, modifying factors used in MPL development have not been supported with solid argument. We also established that the LOAEL identified for the nervous system under acute exposure was much lower than NOAELs for other organs and systems under chronic exposure. Therefore, the aforementioned research results seem rather controversial.

It is necessary to consider another additional factor, which is wide prevalence of cardiovascular diseases among adult population and risk factors that cause their development. Therefore, potential adverse effects on the cardiovascular system are no less important and we should note that they have been reliably detected both in acute and chronic experiments.

In this study, we modeled a health risk caused by adverse effects of consuming meat products with residual zilпaтepoл levels; the risk was modeled in dynamics. The modeling experiment established that an impermissible health risk of adverse health outcomes in the cardiovascular system occurred even under exposure to zilпaтepoл in levels close to the lowest limit of sensitivity. Consequently, it seems rather premature to accept the maximum permissible level for zilпaтepoл in meat that is being suggested at present. It is recommended to cut its level down to the lowest limit of detection.

Keywords: zilпaтepoл, food products, meat products, risk assessment, maximum permissible level, LOAEL, NOAEL, mathematic modeling.

References

1. Davis H.E., Belk K.E. Managing meat exports considering production technology challenges. *Anim. Front.*, 2018, vol. 8, no. 3, pp. 23–29. DOI: 10.1093/af/vfy007
2. Ivermectin: residue monograph. 81st Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) meeting, 2015, 2016, 37 p.
3. Joint FAO/WHO Food Standards Program. 30th Session of the FAO/WHO Coordinating Committee for Europe, Astana, Kazakhstan, October 3–7, 2016, Astana, 2016.
4. Mulligan K.-M. The use of zilпaтepoл and ractopamine in beef production. *International Meat Topics*, 2014, vol. 5, no. 3, pp. 6–7.
5. Toxicological evaluation of certain veterinary drug residues in food. *Seventy-eighth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA)*. Geneva, WHO, 2014, 241 p.
6. Piña-Olmos S., Dolores-Hernández M., Diaz-Torres R., Ramírez-Bribiesca J.E., López-Arellano R., López Barrera L.D., Ramírez-Noguera P. Precision-cut liver slices as a model for assess hepatic cellular response of chitosan-glutathione nanoparticles on cultures treated with zilпaтepoл and clenbuterol. *Toxicol. Mech. Methods*, 2022, vol. 32, no. 5, pp. 313–324. DOI: 10.1080/15376516.2021.2002992
7. Reith R.R., Sieck R.L., Grijalva P.C., Swanson R.M., Fuller A.M., Diaz D.E., Schmidt T.B., Yates D.T., Petersen J.L. Transcriptome analyses indicate that heat stress-induced inflammation in white adipose tissue and oxidative stress in skeletal muscle is partially moderated by zilпaтepoл supplementation in beef cattle. *J. Anim. Sci.*, 2022, vol. 100, no. 3, pp. skac019. DOI: 10.1093/jas/skac019
8. Pearen M.A., Ryall J.G., Lynch G.S., Muscat G.E. Expression profiling of skeletal muscle following acute and chronic β 2-adrenergic stimulation: implications for hypertrophy, metabolism and circadian rhythm. *BMC Genomics*, 2009, vol. 10, pp. 448–468. DOI: 10.1186/1471-2164-10-448
9. El-Armouche A., Gocht F., Jaeckel E., Wittköpper K., Peeck M., Eschenhagen T. Long-term β -adrenergic stimulation leads to downregulation of protein phosphatase inhibitor-1 in the heart. *Eur. J. Heart Fail.*, 2007, vol. 9, no. 11, pp. 1077–1080. DOI: 10.1016/j.ejheart.2007.09.006
10. Galandrin S., Bouvier M. Distinct signaling profiles of β 1 and β 2 adrenergic receptor ligands toward adenylyl cyclase and mitogen-activated protein kinase reveals the pluridimensionality of efficacy. *Mol. Pharmacol.*, 2006, vol. 70, no. 5, pp. 1575–1584. DOI: 10.1124/mol.106.026716
11. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.-C., Tardif J.-C. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur. Heart J.*, 2005, vol. 26, no. 10, pp. 967–974. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi190
12. Shalnova S.A., Deev A.D., Oganov R.G., Konstantinov V.V., Kapustina A.V., Vikhireva O.V., Davydova S.S., Gavrilova N.E. Pulse rate and cardiovascular mortality of men and women in Russia. The results of epidemiological studies. *Kardiologiya*, 2005, vol. 45, no. 10, pp. 45–50 (in Russian).
13. Molognoni L., de Souza N.C., de Sá Ploêncio L.A., Micke G.A., Daguer H. Simultaneous analysis of spectinomycin, halquinol, zilпaтepoл, and melamine in feedingsuffs by ion-pair liquid chromatography–tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. A*, 2018, vol. 1569, pp. 110–117. DOI: 10.1016/j.chroma.2018.07.048
14. European Food Safety Authority, Arcella D., Baert K., Binaglia M., Gervelmeyer A., Innocenti M.L., Ribo O., Steinkellner H., Verhagen H. Review of proposed MRLs, safety evaluation of products obtained from animals treated with zilпaтepoл and evaluation of the effects of zilпaтepoл on animal health and welfare. *EFSA Journal*, 2016, vol. 14, no. 9, pp. 4579. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4579

15. Hunt T.L. Cardiovascular activity and safety of ractopamine hydrochloride: determination of a no-effect dose. Unpublished report on study No. T4V-LC-ERAA from Pharmaco LSR, Austin, Texas 78704, USA, 1994.

16. Sears M.R. Adverse effects of beta-agonists. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2002, vol. 110, suppl. 6, pp. S322–S328. DOI: 10.1067/mai.2002.129966

17. Hoeks J., van Baak M.A., Hesselink M.K.C., Hul G.B., Vidal H., Saris W.H.M., Schrauwen P. Effect of β 1- and β 2-adrenergic stimulation on energy expenditure, substrate oxidation and UCP3 expression in humans. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2003, vol. 285, no. 4, pp. E775–E782. DOI: 10.1152/ajpendo.00175.2003

18. Olmos S.P., Hernández M.D., Díaz Torres R., Ramírez Bribiesca J.E., López Arellano R., Ramírez Noguera P. Chitosan-glutathione nanoparticles modify hepatic cellular response on bovine precision-cut liver slices treated with zilpaterol and clenbuterol. *Research Square*, 2021, pp. 1–19. DOI: 10.21203/rs.3.rs-563479/v1

19. Zaitseva N.V., Shur P.Z., Ustinova O.Yu., Kiryanov D.A., Zelenkin S.E., Chigvintsev V.M., Fokin V.A., Chetverkina K.V., Suvorov D.V. Materialy k obosnovaniyu maksimal'no dopustimyykh urovnei sodержaniya zilpaterola v pishchevykh produktakh [Materials to substantiate the maximum permissible levels of zilpaterol in food products]. *Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies*, 2018, 26 p. Available at: <http://fcrisk.ru/node/1576> (November 11, 2022) (in Russian).

20. Zaitseva N.V., May I.V., Shur P.Z., Kiryanov D.A. Public health risk assessment methodology under the influence of chemical, physical and biological factors for defining products (goods) safety indicators. *Health Risk Analysis*, 2014, no. 3, pp. 4–18.

Zelenkin S.E., Shur P.Z., Kiryanov D.A., Chigvintsev V.M., Ustinova O.Yu., Fokin V.A., Suvorov D.V., Fedorenko E.V. On sufficient substantiation for maximum permissible level of zilpaterol in meat products. Health Risk Analysis, 2022, no. 4, pp. 109–116. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.10.eng

Получена: 30.09.2022

Одобрена: 05.12.2022

Принята к публикации: 18.12.2022