

Материалы к обоснованию максимально допустимых уровней содержания zilпатерола в пищевых продуктах.

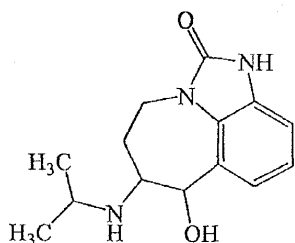
Материалы подготовлены:

Н.В. Зайцевой. – акад. РАН, д.м.н., проф., П.З. Шуром– д.м.н., О.Ю. Устиновой– д.м.н., Д.А. Кирьяновым– к.т.н., С.Е. Зеленкиным, В.М. Чигвинцевым, В.А. Фокиным, К.В. Четверкиной, Д.В. Суворовым.

Зилпатерола гидрохлорид, систематическое наименование 6-амино-7-гидрокси-4,5,6,7-тетрагидроимидазо[4,5,1-j-k][1]-бензазепин-2-(1H)-он; CAS 119520-05-7; брутто-формула $C_{14}H_{19}N_3O_2$; молекулярная масса 261320 Да.

Фармакологически классифицируется как агонист β -адренорецепторов. По своему физиологическому действию он является стимулятором, в первую очередь, β_2 -адренорецепторов, находящихся в бронхах, скелетных мышцах, сердце, сосудах, ЦНС, матке и других органах.

Структурная формула zilпатерола представлена на рисунке 1.



Препарат используется в ряде стран в качестве кормовой добавки, стимулирующей наращивание мышечной массы, сокращение жировой массы и повышение эффективности использования кормов у крупного рогатого скота, в дозе 7,5 мг/кг корма по 90% сухому веществу. Это приведет к дозе приблизительно 0,15 мг / кг массы тела или 60-90 мг zilпатерола гидрохлорида на животное в день. Он вводится в течение 20-40 дней подряд перед выведением из корма. [1].

Применяемый в качестве кормовой добавки зилпатерола гидрохлорид состоит из рацемической смеси четырех стереоизомеров (6R,7R, 6S,7S), существующих за счёт наличия двух асимметричных атомов углерода.

В настоящее время зилпатерол запрещен для использования при откармливании сельскохозяйственных животных в странах Европейского Союза, Китае, Тайване и Российской Федерации [2]. В странах Евросоюза применение бета-адренергических агонистов при разведении животных запрещено с 1996 г, кроме случаев токолиза у кобыл и коров, а также бронходилатации у лошадей [3].

Однако в ряде стран (в Бразилии, Канаде, Колумбии, Коста-Рике, Доминиканской Республике, Эквадоре, Гватемале, Гондурасе, Казахстане, Мексике, Никарагуа, Панаме, Перу, ЮАР, Южной Корее и США) мясо, полученное от животных, при вскармливании которых использовался зилпатерол, признано безопасным для здоровья потребителей [4].

В 2016 году Объединенным Комитетом экспертов ФАО/ВОЗ были рекомендованы следующие максимально допустимые уровни содержания зилпатерола в тканях крупного рогатого скота: мышечная ткань – 0,5 мкг/кг, печень – 3,5 мкг/кг, почки – 3,3 мкг/кг. Эти рекомендации были основаны на результатах, полученных JEFSA [5]. В качестве ДСД для человека был использован LOAEL, равный 0,76 мкг/кг массы тела. Принят коэффициент неопределенности 20, состоящий из коэффициента вариабельности между отдельными индивидами 10 и дополнительного коэффициента неопределённости 2 ввиду использования LOAEL вместо NOAEL.

7 октября 2016 г. на 30 сессии Комиссии JECFA Кодекса Алиментариус было принято решение о рекомендации этих максимально допустимых уровней содержания зилпатерола в мясопродуктах [4].

В этой связи проведен анализ адекватности материалов, на основании которых установлены, рекомендованные JECFA максимально допустимые уровни содержания зилпатерола в мясопродуктах, и проведена оценка риска

для здоровья населения Российской Федерации потребления мясных продуктов, содержащих зилпатерол.

Данная работа выполнена в соответствии с Практическими принципами проведения анализа риска в области безопасности продуктов питания для применения правительствами Комиссии Кодекс Алиментариус (CAC/GL 62-2007) [6].

На этапе идентификации опасности зилпатерола на базе доступных в научной литературе результатов различных исследований получена информация об общих сведениях о воздействии бета-агонистов на организм человека.

Известно, что использование β -агонистов в клинической практике приводит к расширению бронхов и улучшению бронхиальной проходимости, гликогенолизу в скелетных мышцах и повышению силы мышечного сокращения (а в больших дозах - к тремору), гликогенолизу в печени и увеличению содержания глюкозы в крови, снижению тонуса матки, что способствует вынашиванию беременности, тахикардии, нервозности, вазодилатации, нарушение метаболизма, снижение чувствительности бета-адренорецепторов. Данные эффекты фармакологически прогнозируемы [7].

Основным фармакологическим эффектом бета-агонистов является стимуляция адренорецепторов. Длительная активация симпатoadренальной системы оказывает отрицательное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы и способствует развитию в дальнейшем сердечной недостаточности вследствие:

- чрезмерной констрикции вен и артериол, что приводит к выраженному увеличению венозного притока (преднагрузки) и резкому росту периферического сопротивления (постнагрузки) и снижению перфузии тканей;
- увеличения объема циркулирующей крови в связи с чрезмерной активацией ренин-ангиотензиновой системы и выраженной задержкой натрия и воды в организме;

- значительного повышения потребности миокарда в кислороде вследствие избытка катехоламинов и возросшей нагрузки на миокард;
- развития нарушений сердечного ритма (мерцательной аритмии, желудочковой тахикардии, экстрасистолии);
- непосредственного кардиотоксического эффекта катехоламинов (выраженная дистрофия миокарда, ишемия, инфаркт);
- развития гибернации (потери функции сократимости) части кардиомиоцитов;
- уменьшения плотности β -адренорецепторов в цитоплазматической мембране кардиомиоцитов, что приводит к десентизации, т. е. сниженной чувствительности миокарда к катехоламинам и, следовательно, высокая концентрация катехоламинов в крови не сопровождается адекватным повышением сократительной функции миокарда, т. е. положительный инотропный эффект активации симпатoadреналовой системы со временем значительно ослабевает (эффект ночной брадикардии в эксперименте).
- активации G_s - протеина аденилатциклазы, мембраносвязанного фермента, гидролизующего АТФ. В результате гидролиза АТФ образуется цАМФ, который активирует цАМФ-зависимую протеинкиназу, фосфорилирующую кальциевые каналы мембран кардиомиоцитов, через которые ионы Ca^{2+} поступают в клетку, что приводит к повышению автоматизма синусного узла и увеличению частоты сердечных сокращений (тахикардии) [8, 9]. Длительная стимуляция β -адренорецепторов способствует перегрузке ионами кальция кардиомиоцитов, в том числе и митохондрий, дальнейшему угнетению рефосфорилирования АДФ и истощению запасов креатинфосфата и АТФ. В результате – кальций не удаляется из клетки в цистерны эндоплазматического ретикулума и нарушаются процессы диастолического расслабления желудочков. Кальциевая контрактура в конечном итоге приводит к гибели кардиомиоцита, которая может происходить по двум основным механизмам: некроза и апоптоза [10].

Эффекты гиперактивации симпатoadреналовой системы способствуют гипертрофии и ремоделированию миокарда, развитию систолической и диастолической дисфункции левого желудочка, падению минутного объема крови, увеличению конечного диастолического давления желудочков, прогрессированию сердечной недостаточности [11].

В качестве одного из маркерных эффектов действия бета-агонистов на сердечно-сосудистую систему рассматривается увеличение частоты сердечных сокращений.

По мнению авторов M.Y.Azbel [12], существует взаимосвязь между частотой сердечных сокращений и продолжительностью жизни во всем животном мире, включая человека.

Существуют расчеты [12], показывающие, что понижение ЧСС с 70 до 60 ударов в минуту с течением времени повысило бы продолжительность жизни человека с 80 до 93,3 года. При всей спорности и чрезмерной оптимистичности этого прогноза можно считать доказанным, что в общей популяции риск смерти по многим причинам, в том числе от сердечнососудистых заболеваний, увеличивается по мере повышения ЧСС в состоянии покоя.

Данная закономерность приобретает еще более высокую степень доказательности при заболеваниях сердечнососудистой системы. Крупномасштабные эпидемиологические исследования (Framingham study; Chicago epidemiological studies), в которых изучалась корреляция между повышением ЧСС в состоянии покоя и сердечнососудистой смертностью, показали, что ЧСС обратно пропорциональна продолжительности жизни, а высокая частота сердечного ритма – самостоятельный фактор риска атеросклероза, артериальной гипертензии, сердечнососудистой заболеваемости и смертности [13].

В крупном исследовании A. Diaz et al. [14] у 25000 пациентов с предполагаемым или установленным коронарным атеросклерозом выявлено, что больные с ЧСС в состоянии покоя 77—82 ударов в минуту имели

достоверно более высокий риск смерти от различных причин по сравнению с больными, у которых ЧСС не превышала 62 удара в минуту. При этом повышение вероятности смерти не зависело от факторов риска (пол, возраст, сахарный диабет, гипертензия, масса тела и т.д.). Авторы рассматривают высокую ЧСС в покое как независимый прогностический фактор, индуцирующий разрыв бляшки, ишемию миокарда и острые коронарные события, приводящие к смерти.

Долговременное российское исследование, охватившее 10 109 мужчин и 4 668 женщин старше 35 лет, продолжалось 18 лет для мужчин и 16 лет для женщин [15]. С учетом коррекции основных факторов риска была выявлена прямая и высоко достоверная ($p < 0,0001$) связь между частотой сердечного ритма и общей смертностью. Достоверное увеличение смертности отмечалось при достижении ЧСС 77—79 ударов в минуту, а при ЧСС более 80 ударов в минуту риск смерти существенно (до 30%) возрастал.

При ЧСС более 80 ударов в минуту ожидаемая продолжительность жизни мужчин на 7 лет короче, чем при частоте сердечных сокращений не более 60 ударов в минуту. Для женщин эта разница на 4—5 лет меньше.

Установлено, что ЧСС в состоянии покоя ассоциируется со смертностью больных артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. В сердце возбуждение β_2 -адренорецепторов приводит к учащению сокращений и тахикардии, повышению артериального давления и периодическому усилению сердцебиения. Подобное очень часто наблюдается при вдыхании β_2 -адреномиметиков в виде дозированных аэрозолей для снятия приступа удушья при бронхиальной астме. В сосудах β_2 -адренорецепторы ответственны за расслабление тонуса и снижение артериального давления. При стимуляции β_2 -адренорецепторов в ЦНС возникает возбуждение, приводящее к тремору [16–22].

Среди пациентов с заболеваниями сердечнососудистой системы бета-агонисты могут провоцировать аритмию или ишемию миокарда.

При оценке инотропных эффектов β -агонистов для отдельных пациентов установлена вероятность повышения частоты пульса, и средняя степень повышения артериального давления на протяжении 1 часа.

Наиболее распространенным эффектом воздействия β_2 – селективных адренергических агонистов на костно-мышечную систему является тремор скелетной мускулатуры и чаще регистрируется после перорального поступления, нежели ингаляционного. Тремор является результатом нарушения баланса между быстро- и медленно-сокращающимися группами мышц конечностей, степень выраженности тремора сильно варьировала между исследуемыми. У большинства пациентов толерантность к данному эффекту формируется в течение нескольких недель после начала использования препаратов. На фоне использования низких доз бета-агонистов данный эффект минимален [23-25].

Бета-агонисты, поступающие как перорально, так и парентерально, могут вызывать повышение концентрации глюкозы, лактатов и свободных жиров и снижение содержания калия в плазме [26].

Результаты многочисленных эпидемиологических исследований указывают на вероятную связь между длительным использованием бета-агонистов и приступами астмы. Для взрослых не доказано повышение гиперреактивности дыхательных путей при длительном применении β_2 -селективных агонистов [27].

Приведенные результаты анализа информации свидетельствуют о целесообразности оценки действия малых доз zilпатерола на контингент риска – лиц, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Таким образом, основными маркерными эффектами воздействия zilпатерола при пероральном поступлении являются увеличение частоты сердечных сокращений, расширение просвета бронхов, развитие тремора конечностей. Наиболее чувствительными группами лиц являются пациенты с астмой, пациенты с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

На этом же этапе установлены общие данные о фармакодинамике и фармакокинетике зилпатерола. Зилпатерол легко абсорбируется после перорального введения, хотя степень абсорбции может варьироваться в зависимости от конкретного метода перорального введения.

Исследования, проведенные у крыс, свиней и крупного рогатого скота, показали, что метаболизм зилпатерола качественно и количественно сопоставим в этих трех видах после перорального введения. Наблюдались два основных метаболита: диизопропил-зилпатерол и гидрокси-зилпатерол вместе с родительским свободным основанием зилпатерол.

Родительское соединение и метаболиты выводятся, прежде всего с мочой (80% у крупного рогатого скота, 85% у свиней и 50% у крыс), а остальная часть с фекалиями.

Концентрации остатков зилпатерола были примерно в 4-10 раз выше, чем концентрации диизопропил-зилпатерола в тканях и моче. В крысиных фекалиях основным метаболитом является гидрокси-зилпатерол. Исследование метаболизма, проведенное у крупного рогатого скота с зилпатеролом, показывает, что радиоактивные остатки обнаруживаются в печени через 192 часа (8 дней) после однократной пероральной дозы 0,2 мг/кг массы тела.

Остатки были обнаружены в печени и почках до 96 ч после приема. Никакие остатки не были обнаружены в жире через 12 часов, и никакие остатки не были обнаружены в мышцах через 48 часов. Извлекаемые остатки печени уменьшились с 52% до 24% в период между 12 ч и 96 ч и с 89% до 38% для почек за тот же период времени. Остатки в мышцах приблизительно 100% извлекаются между 12 и 48 ч.

Зилпатерол легко и быстро абсорбируется, биодоступность при пероральном введении достигает практически 100%. При пероральном поступлении у крыс пиковые концентрации в крови достигались в течение 1 ч, а при подаче через корм они достигались через 3-23 часа. У крыс период полувыведения зилпатерола в плазме варьировался от 2,4 до 5,5 ч. У людей

период полувыведения составляет от $3,69 \pm 0,34$ ч, до $4,81 \pm 0,97$ ч [36]. Поступление одной дозы зилпатерола с питьевой водой приводило к пиковым концентрациям в плазме в течение 1 часа. Фармакокинетический профиль при повторном дозировании был аналогичен фармакокинетическому профилю при однократных дозах у крыс. Связывание зилпатерола с сывороточным альбумином низкое, 55% общей дозы связывается с эритроцитами. У крыс зилпатерол метаболизируется частично, основным метаболитом является диизопропил-зилпатерол (около 20% исходного соединения). Зилпатерол практически полностью выводится с мочой (приблизительно 50-55%) и фекалиями (40-42%) в течение 8 дней.

Таким образом, установлено, что с учётом полного выведения зилпатерола из организма через 8 дней, ежедневное его потребление способствует накоплению его в организме. Период полувыведения зилпатерола составляет до 5 ч.

В ходе оценки результатов острых и подострых экспериментов на животных установлено, что зилпатерол имеет низкую токсичность у крыс при пероральном поступлении, средняя смертельная доза (LD 50) составляет от 500 до 1100 мг/кг массы тела. Комиссией JECFA представлены краткосрочные тесты на токсичность с мышами, крысами, собаками и обезьянами. У крыс и собак наблюдались эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, проявляющиеся в виде увеличения частоты сердечных сокращений. У обезьян эффекты при воздействии зилпатерола проявлялись в виде снижения артериального давления, увеличения частоты сердечных сокращений, связанного с уменьшением длины интервалов QT [30-31].

Отмечена существенная межвидовая разница в чувствительности. Так, например, увеличение ЧСС фиксируется у макак, начиная от 0,05 мг/кг массы тела, у крыс – от 1 мг/кг массы тела, т.е. в дозе, в 20 раз большей. Это свидетельствует о том, что межвидовая чувствительность существенна, отличается в 20 раз и должна быть учтена при применении модифицирующих факторов.

Таким образом, по данным результатов острых и подострых экспериментов на животных, представленным Комиссией ЖЕСФА критическими эффектами, установленными в острых и подострых экспериментов являются увеличение ЧСС, снижение АД, при этом выявлена существенная межвидовая чувствительность.

В одном исследовании хронического действия на карликовых свиньях установлено, что при приёме дозы 10 мг/кг массы тела в день наблюдается системный эффект, заключающийся в снижении массы тела. [29].

Таким образом, по результатам изучения хронического действия на животных установлено, что основным критическим эффектом является системный (снижение массы тела).

На основании результатов эпидемиологических исследований установлено, что у здоровых добровольцев однократный приём зилпатерола в дозе 3,6 мкг/кг массы тела приводил к эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы и повышению уровня глюкозы в крови. Повторный прием зилпатерола в дозе 11,04 мкг/кг массы тела в день не только приводит к эффектам со стороны сердечно-сосудистой системы, но также вызывает тремор и бронходилатацию. Аналогичным образом, лечение астматических пациентов с однократным приёмом зилпатерола в дозе 3,86 мкг/кг массы тела приводил к увеличению бронходилатации и сердечного ритма и уменьшению диастолического артериального давления. У пациентов с астмой, получивших три дозы зилпатерола 1,52 мкг/кг массы тела, наблюдалась бронходилатация, а доза 3,79 мкг/кг массы тела также влияла на частоту сердечных сокращений. Мягкий, но клинически значимый тремор наблюдался у двух пациентов, разово получавших дозах 0,76 и 1,52 мкг/кг массы тела [36].

Таким образом, по результатам эпидемиологических исследований при кратковременном воздействии зилпатерола, критическими эффектами являются бронходилатация, увеличение ЧСС, развитие

тремора. Результаты эпидемиологических исследований хронического воздействия зилпатерола не представлено.

Никаких конкретных побочных эффектов зилпатерола на размножение не сообщалось ни в первом поколении, ни в двух последующих поколениях при исследовании на крысах.

При изучении канцерогенности зилпатерола на мышах не наблюдалось никаких опухолей, а NOAEL составила 20 мкг/кг массы тела в день на основании гематологических изменений. Когда зилпатерол давали крысам в течение 1 года, наблюдалось обратимое воздействие на частоту сердечных сокращений и артериальное давление (NOAEL 50 мкг/кг массы тела в день). В 2-летнем исследовании крысы зилпатерол увеличивал вес яичника, наблюдалось увеличение количества кист яичников и случаев лейомиомы (NOAEL 50 мкг/кг массы тела в день). Что касается лейомиомы, комиссией JECFA отмечено, что эти опухоли являются доброкачественными и встречаются у крыс при применении β_2 -агонистов посредством способа действия, не продемонстрированного у людей, и что нет никаких доказательств действия β_2 -агониста, вызывающего лейомиомы у людей. На основании результатов исследования генотоксичности испытаний (с микроорганизмами, млекопитающих культивируемыми клетками, так и в естественных условиях у мышей), проведенных с зилпатеролом и его основным метаболитом деизопропил зилпатеролом, комиссия JECFA пришла к выводу, что соединение не имеет генотоксического потенциала. В целом установлено, что зилпатерол не имеет канцерогенного риска для людей [29].

В исследованиях на крысах и кроликах при изучении тератогенных эффектов наблюдались редкие имплантации зиготы в матку, снижение массы тела плода, скелетные аномалии, замедленная оссификация и волнистые ребра (NOAEL составлял 10 мг/кг массы тела в день).

В результате проведенных исследований установлено, что зилпатерол не обладает генотоксичным и канцерогенным эффектом для людей, однако у животных при его применении имеет место тератогенный эффект.

На этапе характеристики опасности в исследовании острого действия установлено, что однократный приём зилпатерола мышами (в дозах 200, 350, 500 и 650 мг/кг массы тела) приводил к расстройствам движений, апатии, расстройству дыхания. LD50 в эксперименте составила 430 и 580 мг/кг массы тела для самцов и самок, соответственно [41].

В исследовании на крысах (приём зилпатерола в течение 14 дней в дозе 1 мг/кг массы тела) выраженного негативного эффекта установлено не было [36].

В исследовании на крысах при более длительном периоде экспозиции (приём зилпатерола в течение 30 дней в дозах 1, 10, 100 мг/кг массы тела) установлено влияние зилпатерола на частоту сердечных сокращений (уменьшение на 10-20%). LOAEL установлен на уровне 1 мг/кг массы тела в день [30].

В ходе опытов на собаках (приём зилпатерола в течение 30 дней в дозах 0,5, 5 и 50 мг/кг массы тела в день) выявлено, что при дозе в 50 мг/кг массы тела в день наблюдаются потеря аппетита и снижение количества красных кровяных клеток, гемоглобина и гематокрита. Доза в 5 мг/кг массы тела в день приводила к диспепсическим нарушениям, вызывая рвоту. Исходя из данных исследований, LOAEL был установлен на уровне 0,5 мг/кг массы тела в день [31].

При исследовании влияния зилпатерола на организм макак-крабоедов (приём зилпатерола в течение 28 дней в дозах 0,005, 0,01, 0,05 и 5 мг/кг массы тела в день) установлено, что при приёме дозы 0,05 и 5 мг/кг массы тела в день наблюдаются неблагоприятные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы в виде незначительного увеличения частоты сердечных сокращений, связанного с уменьшением длины интервала QT и уменьшением артериального давления. NOAEL был установлен на уровне 0,01 мг/кг массы тела в день [32].

Таким образом, значение NOAEL (0,01 мг/кг массы тела) в большинстве экспериментов установить не удалось. Установленные величины LOAEL

(0,5-1 мг/кг массы тела) отличаются в зависимости от вида животных (крысы или собаки), кратности экспозиции и вида эффекта.

В ходе эпидемиологических исследований было установлено, что у пациентов с диагнозом «бронхиальная астма» при однократном приёме зилпатерола гидрохлорида в дозах 0,05, 0,1 и 0,25 мг зилпатерола гидрохлорида (эквивалентных дозам 0,76, 1,52 и 3,79 мкг/кг массы тела, соответственно), наблюдается развитие тремора. При этом, указанный симптом проявлялся у пациентов, принимавших 0,10 и 0,25 мг зилпатерола, что соответствует дозам 1,52 и 3,79 мкг/кг массы тела. При этом LOAEL установлен на уровне 0,76 мкг/кг массы тела [33].

Таким образом, значение LOAEL на уровне 0,76 мкг/кг массы тела установлено по результатам оценки воздействия только кратковременной экспозиции, без учета наиболее чувствительных контингентов.

На основании приведенного значения LOAEL была установлена допустимая суточная доза зилпатерола 0-0,04 мкг/кг в день. При этом применен коэффициент неопределённости 20, состоящий из коэффициента вариабельности между отдельными индивидами 10 и дополнительного коэффициента неопределённости 2 ввиду использования LOAEL вместо NOAEL

Принятое значение допустимой суточной дозы (ДСД) не может рассматриваться в качестве основания для установления гигиенических нормативов и требует пересмотра в связи с тем, что:

1. В ходе большинства исследований на животных и в эпидемиологических исследованиях недействующий уровень экспозиции зилпатерола установить не удалось.

2. В установлении ДСД использованы результаты оценки только острого воздействия. В то же время коэффициент неопределённости, учитывающий экстраполяцию результатов кратковременного воздействия на длительную экспозицию не применялся.

3. Эпидемиологического исследования воздействия зилпатерола в условиях фактического потребления содержащей его продукции, либо моделирования такого воздействия проведено не было.

При моделировании риска здоровью, обусловленного нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола, проведенного в ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения Роспотребнадзора» рассматривался сценарий экспозиции с учетом потребления мяса в соответствии с данным статистической отчетности (взрослые – 250 г/день, дети – 170 г/день) [35].

Частота потребления мяса принята ежедневной, расчет поступающих доз зилпатерола проводился в соответствии с руководством Р 2.1.10.1920-04 "Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических факторов, загрязняющих окружающую среду" для 2х уровней зилпатерола: на уровне норматива (0,0005 мг/кг); на уровне нижнего предела обнаружения зилпатерола (0,0001 мг/кг).

В качестве базовой модели использовалась эволюционная модель накопления риска нарушений функций органов и систем, описанная в методических рекомендациях Евразийской экономической комиссии «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей» [37].

В соответствии с указанным документом при моделировании строится рекуррентное соотношение накопления риска функциональных нарушений:

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

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].

На основании информации о токсикокинетике зилпатерола, в сутки из организма выводится 98% активного зилпатерола [36]. Описание процессов выведения с использованием экспоненциальной зависимости (рис.1) позволило заключить, что нижняя граница содержания зилпатерола в организме составляет 2,09% от поступившей дозы, т.е. при оценке влияния необходимо учитывать суточную дозу с коэффициентом 0,0209.

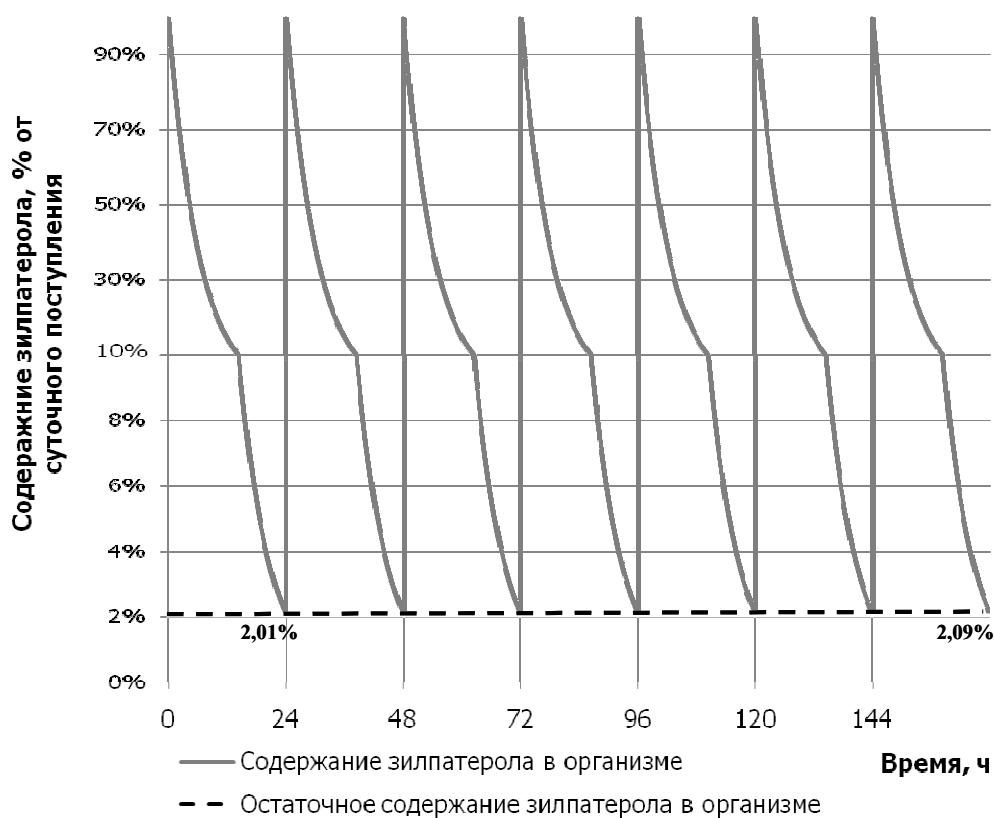


Рисунок 1 – Изменение содержания зилпатерола при ежедневном поступлении

При построении модели накопления риска нарушений в организме человека, обусловленного действием зилпатерола, учитывали эффект воздействия данного вещества на бета-адренорецепторы. В качестве маркеров негативного воздействия агонистов β -адренорецепторов, в частности зилпатерола, рассматриваются несколько параллельно

развивающихся эффектов, в том числе бронходилатация, тремор и увеличение частоты сердечных сокращений [39, 40]. Адренэргическое действие зилпатерола вызывает нарушения функций органов и систем организма человека, в первую очередь - сердечно-сосудистой. Для параметризации этого воздействия, представленного коэффициентом β в соотношении (1), использовались результаты экспериментальных исследований, по оценке влияния различных доз зилпатерола на функциональные показатели сердечно-сосудистой системы (табл. 1) [36].

Таблица 1

Исходная информация для моделирования здоровью, обусловленный нарушением функций сердечно-сосудистой системы, связанного с потреблением остаточных количеств зилпатерола с пищевыми продуктами

Объект исследования	Маркер эффекта	Продолжительность эксперимента	Доза	Число, % (доля отклонений)
Человек	Тремор	Однократно	0,52 мкг/кг мт	11,[1]
			0,76 мкг/кг мт	18,[18]
			1,52 мкг/кг мт	18,[18]
			3,79 мкг/кг мт	72,[72]

По приведенным данным о влиянии зилпатерола на изменение вероятности маркера эффекта восстановлена модель зависимости «доза-вероятность эффекта», представленная на рисунке 2.

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

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

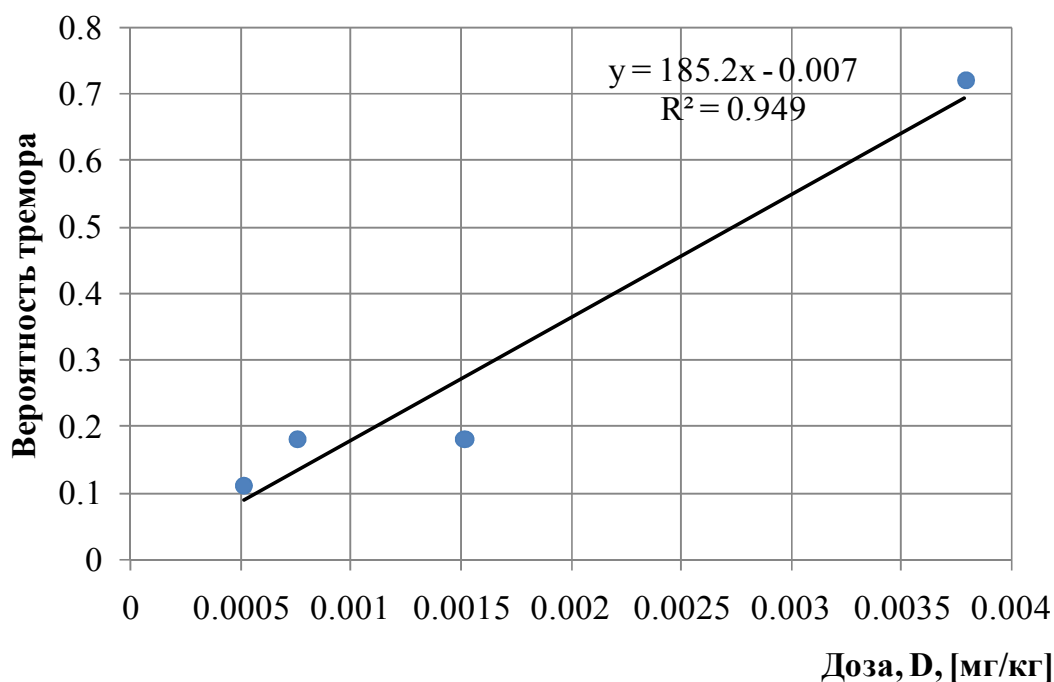


Рисунок 2 – Модель зависимости вероятности эффекта от дозы зилпатерола

С учетом полученной связи, значение коэффициента β в модели (1) определяется соотношением:

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

где β – коэффициент воздействия зилпатерола на риск возникновения эффекта,

$g = 0,05$ – коэффициент, характеризующий тяжесть эффекта;

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

Используя значение коэффициента влияния на развитие эффекта зилпатерола, получено значение коэффициента $\beta = 9,26$.

Таким образом, окончательный вид рекуррентного уравнения для нижней границы уровня воздействия зилпатерола на риск возникновения эффекта представлен формулой 4:

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

с начальным условием $R_0 = 1,9 \cdot 10^{-4}$

Данное рекуррентное уравнение является основой для построения кривой эволюции риска здоровью, обусловленного нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием дозы D зилпатерола (расчетный риск) и сопряженной с ней кривой без учета влияния зилпатерола ($D=0$) (фоновый риск). Дополнительный риск (ΔR_t) определяется для каждого момента времени как разность между фоновой и расчетной величиной риска. Результаты расчета дополнительного риска для двух сценариев:

Сценарий 1 - Ежедневное потребления мяса крупного рогатого скота с содержанием зилпатерола на уровне МДУ, предлагаемых Комиссией Codex Alimentarius (0,5 мкг/кг)

Сценарий 2 - Ежедневное потребления мяса с содержанием зилпатерола на уровне чувствительности метода определения (0,0001 мг/кг) [38].

Результаты расчетов дополнительного риска здоровью, обусловленного нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола представлены в таблице 2.

Таблица 2

Дополнительный риск здоровью, обусловленный нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола

Возраст, лет	Сценарий 1	Сценарий 2
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	0,0357	0,0071
35	0,0549	0,0110
40	0,0839	0,0168
45	0,1278	0,0256
50	0,1943	0,0389
55	0,2950	0,0590
60	0,4475	0,0895
65	0,6784	0,1357

Оценка риска здоровью выполняется на основе расчета приведенного индекса риска:

$$\tilde{R}_t = \frac{\Delta R_t}{1 - R_t^{\delta}}$$

3. Результаты расчетов приведенного индекса риска приведены в таблице

Приведенный индекс риска шкалировался по диапазонам значений:

0-0,05 – приемлемый риск

0,06-0,35 – умеренный риск

0,36-0,6 – высокий риск

0,61-1 – очень высокий риск

Оценка пожизненного риска здоровью, обусловленного нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола выполнялась для времени поступления зилпатерола $t = 70$ годам.

Таблица 3

Приведенный индекс риска здоровью, обусловленный нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола

Возраст, лет	Сценарий 1	Сценарий 2
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

- - жирным шрифтом выделены значения риска выше приемлемого

Таким образом, моделирование риска здоровью, обусловленного нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола позволяет предположить, что при сценариях, учитывающих фактическое потребления мяса крупного рогатого скота, недопустимый уровень риска будет достигнут при принятии МДУ зилпатерола, предлагаемых Комиссией Codex Alimentarius (0,5 мкг/кг), к 35 годам, при содержании зилпатерола на уровне чувствительности метода определения (0,0001 мг/кг) – к 55 годам.

Заключение

Рекомендованные Объединенным Комитетом экспертов ФАО/ВОЗ максимально допустимые уровни содержания зилпатерола в тканях крупного рогатого скота: мышечная ткань – 0,5 мкг/кг, печень – 3,5 мкг/кг, почки – 3,3 мкг/кг являются недостаточно обоснованными, поскольку установлены на базе допустимой суточной дозы 0-0,04 мкг/кг в день. При установлении величины этой допустимой суточной дозы не было учтено отсутствие эпидемиологических исследований хронического воздействия зилпатерола на здоровье человека, невозможность определения недействующего уровня в проведенных исследованиях, неполное использование необходимых модифицирующих факторов. Результаты моделирования риска здоровью, обусловленный нарушением функций сердечно-сосудистой системы под воздействием зилпатерола при условиях фактического потребления мяса свидетельствуют о возможности развития негативных эффектов в течение жизни человека.

В этой связи, предложенные Объединенным Комитетом экспертов ФАО/ВОЗ, максимально допустимые уровни содержания зилпатерола в тканях крупного рогатого скота следует считать недостаточно научно обоснованными и принятие их преждевременным. До получения полных и достоверных научных доказательств безопасности допустимой суточной дозы и максимально допустимых уровней содержания зилпатерола в пищевых продуктах целесообразно сохранить требование недопустимости его содержания в мясопродуктах.

Список литературы:

1. FAO JECFA Monograph 18, Food And Agriculture Organization Of The United Nations World Health Organization Rome, 2016.
2. The use of zilpaterol and ractopamine in beef production. Kelly-Marie Mulligan, Customer Support Scientist, Randox Food Diagnostics, 55 Diamond Road, Crumlin, Co. Antrim, BT29 4QY, UK.
3. Council Directive 96/22/EC of 29 April 1996 concerning on the use in stockfarming of certain substnsnces 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.- L. 125.- p.3-9.
4. Совместная программа ФАО/ВОЗ по разработке стандартов на пищевые продукты. / Координационный комитет ФАО/ВОЗ по Европе 30-я сессия. Астана, Казахстан, 3–7 октября 2016 года.
5. EFSA (European Food Safety Authority), 2015. Use of EFSA Comprehensive European Food Consumption Database for estimating dietary exposure to genetically modified foods. EFSA Journal 2015;13(2):4034, 11 pp. doi:10.2903/j.EFSA.2015.4034
6. Практические принципы проведения анализа риска в области безопасности продуктов питания для применения правительствами Комиссии Кодекс Алиментариус (CAC/GL 62-2007).
7. Smith D.J. The pharmacokinetics, metabolism, and tissue residues of beta-adrenergic agonists in livestock// J. Anim. Sci.-1998.- Vol. 76.- P.173-194.
8. El-Armouche A., Gocht F., Jaeckel E., et al. Long-term β -adrenergic stimulation leads to downregulation of protein phosphatase inhibitor-1 in the heart// European Journal of Heart Failure.-2007.- Vol. 9.- P.1077-1080;
9. Galandrin S. and 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.- P.1575–1584.

10. Драпкина О.М. Кальциевые блокаторы в профилактике инсульта. Consilium Medicum.-2005.-Т.7, N 2 (<http://old.consilium-medicum.com/media>)
11. M. Vidal, T. Wieland, M. J. Lohse, K. Lorenz. β -adrenergic receptor stimulation causes cardiac hypertrophy via a G β /Erk-dependent pathway, Cardiovascular Research Advance Access published July 27, 2012, journals.permissions@oup.com
12. Azbel M.Y. Universal biological scaling and mortality // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1994. — V. 91. — P. 12453—12457.
13. Dyer A.R., Persky V., Stamler J., et al. , Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies// Am. J. Epidemiol.-1980.- Vol.112, N 6.- P. 736-749
14. Diaz A., Bourassa M.G., Guertin M.C. et al. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease// Eur. Heart J. — 2005. — V. 26, N 10 — P. 967—974
15. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. // Кардиология. — 2005. — Т. 10. — С. 45—50
16. MacNeil J.D., Saskatoon, Soback S. Ractopamine Hydrochloride //Supersedes the monograph prepared by the 40th Meeting of the Committee and published in FAO Food & Nutrition Paper 41/5.- FAO FNP 41/16.- P.75-92.- <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-vetdrugs/details.html?substance=386>
17. Pearen M.A., Ryall J.G., Lynch G.S., Muscat G. EO 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.-P.448-468
18. Salpeter S. R., Aaron S. D. Should we avoid β -agonists for moderate and severe chronic obstructive pulmonary disease? Debates //Canadian Family Physician (Le Médecin de famille canadien).-2007.- Vol. 53.-P.1290-1293
19. Michael E. Wechsler, Mario Castro, Erik Lehman et al. Impact of Race on Asthma Treatment Failures in the Asthma Clinical Research Network

Research Network //American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.-
2011.- Vol. 184.-P.1247-1257

20. Yang Yi Tien, McElligott M.A. Multiple actions of β -adrenergic agonists on skeletal muscle and adipose tissue (Review article) //Biochem. J.-
1989.-Vol. 261.- P. 1-10

21. Yan H., Deshpande D.A., Misiorek A.M. Anti-mitogenic effects of β -agonists and PGE₂ on airway smooth muscle are PKA dependent //FASEB J. -
2011.-Vol. 25, N 1.- P.389–397.

22. O'Hagan A. R., Morton R., Eid N. Loss of Asthma Control in Pediatric Patients after Discontinuation of Long-Acting Beta-Agonists //Hindawi Publishing Corporation Pulmonary Medicine.- Vol. 2012.- Article ID 894063.- 6 p.

23. Hunt T.L. (1994) 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. Submitted to WHO by Elanco Animal Health, Division of Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA.

24. Sears M.R. Adverse effects of beta-agonists //J. Allergy Clin. Immunol.- 2002.-Vol.110.- P. 322-328.

25. Hoeks J., Baak M. A., Hesselink M. K. C., et al. 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.- P.E775-E782.

26. Сороковой доклад объединенного комитета экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам. №806- ВОЗ- Женева.-1994.- 88 с.

27. Residue Evaluation of Certain Veterinary. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting 2010 - Evaluation of data on ractopamine Residue in pig tissues,FAO, Rome, 2010.

28. Sauvez F (1994d). RU 42173: 13-week toxicity study by oral route in Yucatan microswine. Unpublished report of study no. 10560 TCN from Centre

International de Toxicologie (C.I.T.), Miserey, Evreux, France. Submitted to WHO by MSD Animal Health

29. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2014c. Residue evaluation of certain veterinary drugs. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). FAO JECFA Monographs 15. World Health Organization, Geneva, 133 pp. Available online: <http://www.fao.org/3/a-i3745e.pdf>

30. Fournex R, Collas E, Audegond L (1985b). RU 42173 – Acute oral toxicity study in the rat. Unpublished report of study no. 84233/6534/6535 – DT/126 (AS20) from Direction of Preclinical Development, Roussel UCLAF, Romainville, France. Submitted to WHO by MSD Animal Health.

31. Fournex R, Cotard M, Audegond L, Derooy R, Stepniewski JP, Labarre A (1986). RU 42173 30 day oral toxicity study in the dog. Unpublished report of study no. 86/368/TX from Direction of Preclinical Development, Roussel UCLAF, Romainville, France. Submitted to WHO by MSD Animal Health.

32. Sauvez F (1993d). 4-week toxicology study by oral route in Cynomolgus monkeys. Unpublished report of study no. 9075 TSP from Centre International de Toxicologie (C.I.T.), Miserey, Evreux, France. Submitted to WHO by MSD Animal Health.

33. Vivet P (1989). A study of the bronchodilating activity of 3 single oral doses of R 42173 (0.05, 0.10 and 0.25 mg) in adult asthmatics – a double-blind randomized 4-way crossover placebo-controlled multicentric dose-ranging study. Unpublished report of study no. FF/88/173/05 from Medical Division, Roussel UCLAF, Romainville, France. Submitted to WHO by MSD Animal Health.

34. FAO/WHO (Food and Agriculture Organization of the United Nations/World Health Organization), 2016c. Residue evaluation of certain veterinary drugs. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). FAO JECFA Monographs 18. World Health Organization, Geneva, 147 pp.

Available online: <http://www.fao.org/documents/card/en/c/1cc884f7-c40c-4a9d-a8ec-48533c709656/>

35. РАЦИОН ПИТАНИЯ НАСЕЛЕНИЯ 2013. Статистический сборник // М., 2016. – С. 1 – 220.

36. 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). 2014 Женева

37. 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.

38. ГОСТ 33486-2015 "Продукты пищевые, комбикорма, объекты биологические животного происхождения. Метод определения содержания Бета-адреностимуляторов с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-спектрометрическим детектированием".

39. Н.М.Ненашева. Длительно действующие β_2 -агонисты в терапии бронхообструктивных заболеваний легких. // Пульмонология. 2011. - №6. – С. 111-115.

40. Клиническая фармакология : Учеб. / Под ред. В.Г. Кукеса. — 3-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 944 с.

41. Fournex R, Collas E, Audegond L (1985a). RU 42,173 – Acute oral toxicity study in the mouse. Unpublished report of study no. 84234/6550/6551 – BB/129 from Toxicology Department, Roussel UCLAF, Romainville, France. Submitted to WHO by MSD Animal Health.