

## ОЦЕНКА РИСКА ЗДОРОВЬЮ, ОБУСЛОВЛЕННОГО СОДЕРЖАНИЕМ МЕТАБОЛИТОВ НИТРОФУРАНОВЫХ ПРЕПАРАТОВ В МЯСНЫХ ПРОДУКТАХ

В.В. Закревский, С.Н. Лелеко

*Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,  
Санкт-Петербург, Россия*

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Тел. 8(812)303-50-00, факс 8(812)303-50-35, e-mail: <http://www/szgm.ru>

### Реферат

**Введение.** Одним из важнейших вопросов при выявлении основных причин дополнительной заболеваемости и смертности, обусловленных загрязнением окружающей среды, а также продуктов питания, является оценка риска здоровью человека. В докладе ВОЗ о состоянии здравоохранения в мире отмечено, что «охрана здоровья людей начинается с оценки факторов риска для здоровья, информирования о них и разработки способов их преодоления, характеристики влияния факторов риска на людей и роли правительств в защите от них населения». В соответствии с нормативной базой Всемирной торговой организации (ВТО) ее члены должны обеспечивать реализацию санитарных мер путем оценки рисков для жизни или здоровья людей. В Российской Федерации происходит гармонизация нормативной базы с международными требованиями ВТО.

**Цель.** Используя методологию оценки риска, рассчитать хроническую интоксикацию и риск отдаленных последствий при употреблении мяса и мясопродуктов, содержащих остаточные количества нитрофурановых препаратов и их метаболитов.

**Материалы и методы.** На первом этапе работы методом литературного исследования проведен анализ результатов экспериментальных исследований на животных и идентификация опасности нитрофурановых препаратов в отношении их фармакокинетики, биодоступности, токсичности, тератогенности и генотоксичности.

На втором этапе работы для реализации поставленной цели использовались две модели по определению риска хронической интоксикации и отдаленных последствий на примере расчета канцерогенного риска.

**Результаты.** Расчет хронического риска по беспороговой модели позволил оценить вероятный рост общей заболеваемости (по сумме всех случаев заболеваний), связанный с загрязнением мяса и мясопродукции нитрофурановыми препаратами. Также был проведен расчет канцерогенного риска. В основу расчета канцерогенного риска положена экспоненциальная модель, на уровне малых доз совпадающая с линейной. Учитывая, что такой подход наиболее апробирован с практической точки зрения, следует считать правомочным его применение и в отношении определения канцерогенности пищевых продуктов.

**Выводы.** В сельском хозяйстве для профилактики и лечения ряда инфекционных заболеваний, а также для откорма животных широко применяются препараты нитрофурановой группы.

Нитрофураны и их метаболиты обладают мутагенным, канцерогенным и тератогенным эффектами, что доказано многочисленными исследованиями на экспериментальных животных.

При уровне загрязнения мяса нитрофуранами на уровне 0,0023 мг/кг вероятная доля ожидаемого увеличения общей заболеваемости составляет 0,016, что эквивалентно 1,6%, это укладывается в доверительный интервал статистической ошибки (2%), что можно интерпретировать как приемлемый риск.

Риск развития онкологических заболеваний при регулярном употреблении мяса, загрязненного фуразолидоном в концентрации 0,0043 мг/кг, составляет 70 дополнительных случаев заболеваний за 70 лет. Ежегодный тренд составляет 1 случай заболевания в год.

**Ключевые слова:** пищевые продукты, метаболиты нитрофуранов, оценка риска, показатели безопасности, стимуляторы роста.

### Введение

В сельском хозяйстве для профилактики и лечения ряда инфекционных заболеваний, а также для откорма животных широко применяются стимулирующие рост лечебно-профилактические антибактериальные средства, в том числе препараты нитрофурановой группы [2, 4]. Несмотря на некоторые экономические выгоды от их применения, возни-

кает риск загрязнения животноводческой пищевой продукции метаболитами нитрофуранов [3].

Актуальность проблемы контаминации мясного продовольственного сырья и продуктов из них заключается, во-первых, в том, что препараты 5-нитрофуранового ряда продолжают широко использоваться в ветеринарии во многих странах мира (в том числе в России), несмотря на запрет в ЕС и других странах,

что подтверждается системой быстрого оповещения о продовольствии и кормах — Rapid Alert System for Food and Feed (RASFF) [8]. Во-вторых, со стороны Продовольственной и сельскохозяйственной организации (ФАО) при Организации Объединенных Наций (ООН) в последнее десятилетие уделяется особенно большое внимание организации контроля за содержанием остаточных количеств 5-нитрофурановых соединений в пищевых продуктах и разработке методов их исследования с целью профилактики заболеваний у потребителей.

В ст. 6. Регламента 178/2002 Европейского парламента и Совета от 28 января 2002 г. об установлении общих принципов продовольственного права, учреждения Европейского управления о безопасности и пищевой продукции и закреплении методов обеспечения безопасности пищевой продукции написано, что для достижения общей цели обеспечения высокой степени защиты жизни и здоровья человека продовольственное право основывается на данных анализа риска. В работах по гигиенической оценке продуктов питания, содержащих вредные примеси, наиболее актуальным является расчет риска хронической интоксикации и риска отдаленных последствий.

**Цель исследования** — используя методологию оценки риска, рассчитать хроническую интоксикацию и риск отдаленных последствий при употреблении мяса и мясопродуктов, содержащих остаточные количества нитрофурановых препаратов и их метаболитов.

#### Материалы и методы

На первом этапе работы методом литературного исследования проведен анализ результатов экспериментальных исследований на животных и идентификация опасности нитрофурановых препаратов в отношении их фармакокинетики, биодоступности, токсичности, тератогенности и генотоксичности. На втором этапе работы для реализации поставленной цели использовались две модели по определению риска хронической интоксикации и отдаленных последствий на примере расчета канцерогенного риска.

#### Результаты и обсуждение

Многочисленные исследования на животных показали отрицательное действие нитрофуранов и их метаболитов. Они могут оказывать канцерогенный, токсический и мутагенный эффекты у экспериментальных животных. Поэтому в странах Европейского союза с 1995 г., а также в Австралии, США, Филиппинах, Таиланде, Бразилии их использование в животноводстве запрещено [15]. С 2005 г. нитрофуразон, нитрофурантоин, фурализон и фуразолидон внесены в список канцерогенов в Штате Калифорния [14].

Фармакокинетика нитрофуранов у животных: при пероральном введении значительная часть нитрофуранов разрушается пищеварительными соками. Всасывание нитрофуранов в желудочно-кишечном тракте происходит очень быстро, в основном из тонкого и частично — из толстого кишечника [1]. В крови концентрация нитрофуранов нарастает параллельно уменьшению их количества в кишечнике. У кур фуразолидон и растворимую соль фурагина (солафур) выявляют в крови через час после введения внутрь. При пятидневном введении несущкам в дозе 10 мг на 1 кг массы фуразолидон появляется в яйцах в концентрации 0,27 мкг/мл на второй день введения. Максимальную концентрацию препарата в белке яиц обнаруживают через 2 дня после прекращения дачи фуразолидона, она равна 3,16 мкг/мл [7].

Независимо от путей введения, соединения нитрофуранового ряда выделяются из организма главным образом почками. Выведение нитрофуранов происходит с помощью фильтрации в гломерулярном аппарате, секреции в проксимальных и реабсорбции в дистальных отделах канальцев. С мочой эти препараты обычно выделяются в значительно больших концентрациях, чем в крови, достигающих порой до 100–300 мкг/мл [6].

Токсикологическая оценка исходных соединений нитрофуранов показала, что они токсичнее других химиопрепаратов, особенно по сравнению с антибиотиками. По токсичности нитрофураны располагаются в следующем (нисходящем) порядке: «фурацилин, фурадонин, фуракрилин, фуразолидон, фурагин» [6] (табл. 1).

Таблица 1

*Токсикологическая характеристика нитрофурановых препаратов*

№	Наименование препарата	Синонимы	Метаболиты	ЛД <sub>50</sub>		Класс опасности
				Для белых мышей, мг/кг	Для цыплят, мг/кг	
1.	Фурацилин	Нитрофурал Нитрофуразон	Семикарбозид (СЕМ)	166,7	92	3
2.	Фурадонин	Нитрофурантоин Фурадонтин	1-аминогидантоин (АГД)	166,7	200	3
3.	Фуразолин	Фуральтадон	3-амино-5-морфолинометил-2-оксазолидинон (АМОЗ)	720	230	3
4.	Фуразолидон	Диафурон Фуросан Трихофуран	3-амино-2-оксазолидинон (АОЗ), может переходить в β-гидроксиэтилгидразин	1758	240	3

Мутагенное действие метаболитов нитрофуранов изучается с 1970-х гг. Установлено, что эндогенная нитроредуктаза (*in vitro*), отвечающая за превращение нитрофуранов у *E. Coli*, приводит к повреждению клеточной ДНК в стационарную фазу бактериального роста. Образование аддуктов ДНК после репликации запускает ошибочные процессы восстановления ДНК, что и служит признаком мутагенной способности лекарственного средства [11].

Канцерогенное действие лекарственных препаратов сопровождается развитием опухолей у животных. Однако следует учитывать, что для их возникновения требуется длительный срок приема химических веществ, измеряемый месяцами и годами [5]. В 1988 г. было проведено обширное исследование, в котором группа мышей F344/N и B6C31 (оба пола) получали нитрофуразон в течение следующих периодов: 4 дня, 13 недель и 2 года. В результате исследования была обнаружена явная канцерогенная активность вследствие поглощения нитрофуразона. Доказательством служило повышение частоты возникновения фиброаденом молочных желез, различных доброкачественных опухолей и базального рака яичников [10].

Низкая молекулярная масса нитрофурановых препаратов способствует их проникновению через стенки кровеносных сосудов, плацентарный барьер, в связи с чем они оказывают отрицательное действие на плод и гонады. Исследование J.D. George в 1996 г. показало влияние нитрофуразона на репродуктивную функцию швейцарских мышей. Они получали его с кормом в количестве 100, 350 и 750 мг в течение 15 недель. В каждой группе наблюдались сниженный приплод, резкое снижение количества мышат в каждом приплоде, а также был зафиксирован низкий вес при рождении в группе, получающей высокие дозы (750 мг), по сравнению с контрольной группой. При изучении придатков было выявлено снижение концентрации сперматозоидов на 20% и 98% в среднедозной и высокодозной группах соответственно, а доля сперматозоидов с отклонениями утроилась по сравнению с контрольными группами. Сделан вывод, что нитрофураны оказывают неблагоприятное действие на репродуктивную функцию самцов и самок уже в относительно малых дозах ( $\geq 100$  мг). Во многих исследованиях на токсичность и канцерогенность у различных животных исследовался метаболит фурацилина — семикарбозид (СЕМ). Из основных побочных явлений были выявлены: латиризм (болезнь поперечно исчерченного коллагена) у крыс, смерть и задержка развития плода у хомячков, кровоизлияния

в мозг, печень и кишечник, нарушения в костных структурах и недоразвитие яичек у крыс, которым был введен солевой раствор гидрохлорида семикарбозид в разные периоды беременности [15]. Также метаболиты нитрофуранов нарушают водно-солевой баланс организма, подавляют активность ферментов, вызывают кардиомиопатию, что приводит к сердечной недостаточности, снижают уровень белка в плазме, вызывают анемию.

На втором этапе работы, как указывалось ранее, проведены расчеты риска хронической интоксикации по беспороговой модели и канцерогенного риска.

**Расчет риска хронической интоксикации по беспороговой модели.** Для оценки потенциальной опасности мяса и мясной продукции для здоровья человека предлагается алгоритм:

1. Определить количество ксенобиотика в мясе и мясной продукции лабораторными методами.

2. Дать токсикологическую характеристику определяемого вещества с акцентом на определение допустимой суточной дозы (ДСД) и допустимого суточного потребления (ДСП).

3. Изучить среднесуточное потребление мяса и мясопродукции с помощью анализа меню-раскладок и метода 24-часового (суточного) воспроизведения питания.

4. Использовать беспороговую модель для расчета хронического риска.

В 2012 г. Управлением по оценке опасности здоровья человека и по окружающей среде были установлены ДСД для 65 групп препаратов, в том числе и производных нитрофурановых препаратов (табл. 2). Допустимая суточная доза для них составила 0,5 мкг/день (0,0005 мг/день) [13], а для фуразолидона — 0,0004 мг/день [12]. Определив ДСД, рассчитывают допустимое суточное потребление (ДСП).

Допустимое суточное потребление — оценка количества какого-либо вещества в пищевом продукте или питьевой воде, выраженного относительно массы тела (обычно в миллиграммах на килограмм массы тела), которое может поглощаться людьми каждый день в течение всей жизни без ощутимой угрозы для здоровья. Концепция допустимого суточного потребления в настоящее время принята во всем мире в качестве основы для оценки безопасности пищевых добавок, пестицидов и загрязняющих примесей. Для взрослого человека (масса тела 70 кг) — ДСП =  $70 \times \text{ДСД}$  мг/сутки, для ребенка (масса тела 30 кг) — ДСП =  $30 \times \text{ДСД}$  мг/сутки (см. табл. 2).

Таблица 2

*Международная токсикологическая номенклатура нитрофурановых препаратов*

№	Наименование препарата	Химическое название	CAS Number*	ДСД мг/кг	ДСП (мг/сутки)
1.	Фурацилин (Нитрофурал)	NITROFURAZONE	59-87-0	0,0005	0,035
2.	Фурадонин (Нитрофурантоин)	NITROFURANTOIN	67-20-9	0,0005	0,035
3.	Фуразолин (Фуральтадон)	FURALTADON	139-91-3	0,0005	0,035
4.	Фуразолидон	FURAZOLIDONE	67-45-8	0,0004	0,0028

\* Chemical Abstracts Service (CAS Number) — химический стандартный идентификационный номер.

Расчет хронического риска по беспороговой модели позволяет оценить вероятный рост общей заболеваемости (по сумме всех случаев заболеваний), связанный с загрязнением мяса и мясопродукции. Данная модель не определяет канцерогенный риск, а показывает токсическое действие (снижение иммунитета и др.)

Общая формула:

$$\text{Risk} = 1 - \exp(\ln(0,84) \times ((C \times t_c) / (\text{ПДК} \times K_z))b \times t_r),$$

где Risk — риск для здоровья человека (в долях единицы); C — концентрация контаминанта в исследуемом продукте; ПДК — гигиенический норматив или МДУ; K<sub>z</sub> — коэффициент запаса, составляющий в среднем 100; b — коэффициент, учитывающий класс опасности и кумулятивные свойства контаминанта (в среднем — 1); t<sub>c</sub> — отношение среднего реального количества потребляемого за сутки продукта (Tc) к расчетному его количеству, которое было использовано при определении ПДК (To) с учетом чувствительности оцениваемой группы риска; t<sub>r</sub> — отношение периода потребления продукта человеком в годах (Tr) к расчетному времени действия норматива (Tж), который, как правило, является расчетным периодом жизни человека — 60–70 лет (в среднем — 1).

Данная формула была дана в методических рекомендациях «МР по обоснованию риска здоровью населения в зависимости от содержания загрязнителей химической и биологической природы в продуктах питания» (Молоко и молочнокислые продукты) [7], затем это уравнение было применено в более комплексной оценке загрязненности окружающей среды в методических рекомендациях: «Комплексная гигиеническая оценка степени напряженности медико-экологической ситуации различных территорий, обусловленной загрязнением токсикантами среды обитания населения».

**Оценка хронического риска**, связанного с загрязнением мяса нитрофурановыми препаратами: лабораторные испытания показали, что среднее содержание в мясе и в мясопродукции фуразолидона (метаболит АОЗ) составляет 0,0023 мг/кг. Среднегодовое потребление мяса и мясопродукции составляет 0,2 кг/сутки.

$$C = 0,0023 \times 1 \text{ кг} / 0,2 \text{ кг} = 0,0115 \text{ мг/кг}$$

$$\text{ПДК (МДУ)} = 0,001 \text{ мг/кг}$$

$$\text{по СанПиН 2.3.2.1078-01}$$

$$K_z = 100;$$

$$b = 1$$

$$t_c = \text{фактическое потребление мяса (кг/сут)} / \text{рекомендуемое потребление мяса (кг/сут)} = 0,18 \text{ кг/сут} / 0,2 \text{ кг/сут} = 0,9$$

$$t_r = \text{длительность потребления мяса за период жизни (лет)} / \text{средняя продолжительность жизни (лет)} = 65 \text{ лет} / 70 \text{ лет} = 0,9$$

$$\text{Risk} = 1 - \exp(\ln(0,84) \times ((0,0115 \times 0,9) / (0,001 \times 100))1 \times 0,9) = 0,016 \text{ (риск в долях) или } 16109 \text{ (риск на миллион)}.$$

Интерпретация: при уровне загрязнения мяса нитрофуранами на уровне 0,0023 мг/кг вероятная доля ожидаемого увеличения общей заболеваемости со-

ставляет 0,016, что эквивалентно 1,6%, это укладывается в доверительный интервал статистической ошибки (2%), что можно интерпретировать как приемлемый риск.

Следует уделить внимание тому, что зачастую в мясном сырье содержится несколько метаболитов (ксенобиотиков), риск от которых можно рассчитать по формуле:

$$\text{Risk}_{\text{сум}} = 1 - (1 - \text{Risk}_1) \times (1 - \text{Risk}_2) \times \dots \times (1 - \text{Risk}_n),$$

где Risk<sub>сум</sub> — риск комбинированного действия; Risk<sub>1</sub>, Risk<sub>2</sub> ... Risk<sub>n</sub> — риск действия каждого из контаминантов.

**Расчет канцерогенного риска.** Одним из наиболее спорных вопросов оценки канцерогенных химических веществ является оценка экстраполяции зависимости «доза — эффект» на уровень реально действующих доз. Выбор математической модели, описывающей зависимость «доза — эффект», во многом определяет величину риска. Так, например, US EPA (United States Environmental Protection Agency — Агентство США по охране окружающей среды) рекомендует использование многоступенчатой модели, которая гарантирует большую безопасность за счет некоторой переоценки риска. В основе этого подхода положена экспоненциальная модель, на уровне малых доз совпадающая с линейной. Учитывая, что такой подход наиболее апробирован с практической точки зрения, следует считать правомочным его применение и в отношении канцерогенности пищевых продуктов.

В этом случае расчет канцерогенного риска осуществляется по формуле:

$$\text{Risk} = 1 - \exp(-(C \times t / m) \times \text{SFo}),$$

где Risk — канцерогенный риск в долях единицы; C — средняя ежедневная концентрация контаминанта в мг/кг в продукте; SFo — потенциал риска, или фактор пропорции роста риска в зависимости от величины средней ежедневной дозы контаминанта, определяемый по «Руководству по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Руководство Р 2.1.10.1920-04), таблицам EPA или через интернет-ресурс Scorecard <http://www.scorecard.org/> (табл. 3); t — среднесуточное потребление продукта; m — средняя масса взрослого человека.

Пример: оценить канцерогенный риск при употреблении мяса, загрязненного фуразолидоном (метаболит АОЗ) в концентрации 0,0043 мг/кг.

По «Руководству по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Руководство Р 2.1.10.1920-04), таблицам EPA или через интернет-ресурс Scorecard <http://www.scorecard.org/> определяем значение SFo, который равен 3,8 мг/кг.

$$C = 0,0043 \text{ мг/кг}; t = 0,3 \text{ кг}; m = 70 \text{ кг}$$

$$\text{Risk} = 1 - \exp(-((0,0043 \text{ мг/кг} \times 0,3 \text{ кг} / 70 \text{ кг}) \times (-3,8))) = 0,00007 \text{ (70 дополнительных случаев заболеваний раком за 70 лет)}. \text{ Ежегодный тренд составляет 1 случай в год, при употреблении мяса, контаминированного фуразолидоном в дозе } 0,0043 \text{ мг/кг}.$$



Таблица 3

*Фактор канцерогенного риска при пероральном воздействии [9].*

Препарат (Chemical profiles)	Величина для расчета канцерогенного перорального риска		
	Значение	Единицы	Ссылка
Фурацилин (Nitrofurazone)	1,30	мг/кг/день	ОЕННА-TCD
Фурадонин (Nitrofurantoin)	Не установлен	Не установлен	Не установлен
Фуральтадон ( <b>Furaltadon</b> )	0,38	мг/кг/день	ОЕННА-NSRL
Фуразолидон (Furazolidone)	3,8	мг/кг/день	HEAST

**Выводы**

1. В сельском хозяйстве для профилактики и лечения ряда инфекционных заболеваний, а также для откорма животных широко применяются препараты нитрофурановой группы.

2. Нитрофураны и их метаболиты обладают мутагенным, канцерогенным и тератогенным эффектами, что доказано многочисленными исследованиями на экспериментальных животных.

3. При уровне загрязнения мяса нитрофуранами на уровне 0,0023 мг/кг вероятная доля ожидаемого увеличения общей заболеваемости составляет 0,016, что эквивалентно 1,6%, это укладывается в доверительный интервал статистической ошибки (2%), что можно интерпретировать как приемлемый риск.

4. Риск развития онкологических заболеваний при регулярном употреблении мяса, контаминированного фуразолидоном в концентрации 0,0043 мг/кг, составляет 70 дополнительных случаев заболеваний за 70 лет. Ежегодный тренд составляет 1 случай заболевания в год.

**Литература**

1. Галимова, В.П. Динамика остатков нитрофуранов в органах и тканях животных, их выделение с молоком и яйцами: автореф. дисс. ... канд. вет. наук / В.П. Галимова. — М., 1996. — 18 с.
2. Закревский, В.В. Детекция метаболитов нитрофурановых препаратов: 3-амино-2-оксазолидинон и 3-амино-5-морфолинометил-2-оксазолидинон в мясном сырье методом иммуноферментного анализа / В.В. Закревский, С.Н. Лелеко // Профилактическая и клиническая медицина. — 2013. — № 4 (49). — С. 6–12.
3. Закревский, В.В. Загрязненность мясного сырья нитрофуранами — один из индикаторов небезопасности пищевой продукции для потребителей / В.В. Закревский, С.Н. Лелеко // Труды VIII всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения». — СПб., 2013. — Т. 8, ч. 1. — С. 381–388.

4. Закревский, В.В. Состояние загрязненности мясного сырья нитрофуранами в условиях традиционного животноводства / В.В. Закревский, С.Н. Лелеко // Профилактическая и клиническая медицина. — 2012. — № 3 (44). — С. 96–99.

5. Кимина, С.Н. Оценка канцерогенного действия химических веществ на человека / С.Н. Кимина, Л.М. Лифлянд // Гигиена и санитария. — 1985. — № 2. — С. 57–60.

6. Ковалев, В.Ф. Антибиотики, сульфаниламиды и нитрофураны в ветеринарии: справочник / В.Ф. Ковалев, И.Б. Волков, Б.В. Виолин. — М.: Агропромиздат, 1988. — 240 с.

7. Определение остаточных количеств метаболитов нитрофуранов в мясе птицы / А.Н. Панин [и др.] // Ветеринария. — 2007. — № 9. — С. 51–53.

8. URL: [http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/members\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/members_en.htm).

9. URL: <http://www.scorecard.org/>

10. Kari, R. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of NFZ in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) / R. Kari // U.S. Department of Health and Human Services. — 1988. — V. 1. — P. 186.

11. Mccalla, D.R. Breakage of bacterial DNA by nitrofur derivatives / D.R. Mccalla, C. Kaiser, A. Reuvers // Cancer Research. — 1971. — V. 31. — P. 2184–2188.

12. Nitrofurans, in prawns. A toxicological review and risk assessment. Technical report series n. 31. Food standards australia new zealand 2005. — 20 p.

13. Proposition 65 Safe Harbor Levels: No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity. Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency. — ОЕННА, 2012. — P. 15.

14. US Environmental Protection Agency: Chemicals known to the state that cause cancer or reproductive toxicity // Office of Environmental Health Hazard Assessment. — USA, 2008. — P. 1–18.

15. Vass, M. Nitrofur antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis / M. Vass, K. Hruska, M. Franek // Veterinarni Medicina 53. — 2008. — V. 9. — P. 469–500.

**Сведения об авторах**

Закревский Виктор Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой гигиены питания государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Тел. 8(812) 303-50-00 доб. 8327, e-mail: Viktor.Zakrevskii@spbmapo.ru, vzakr@mail.ru

*Лелеко Сергей Николаевич* — очный аспирант кафедры гигиены питания государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Россия, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41. Тел. 8(812)303-50-00 доб. 8327, e-mail: sl2106@yandex.ru

Поступила 22.05.2014 г.

*Закревский В.В., Лелеко С.Н. Оценка риска здоровью, обусловленного содержанием метаболитов нитрофурановых препаратов в мясных продуктах // Профилактическая и клиническая медицина. — 2014. — № 3 (52). — С. 44–50.*

UDC: 613.281:615.28

© V.V. Zakrevsky, S.N. Leleko, 2014

## EVALUATION OF HEALTH RISKS CAUSED BY NITROFURAN METABOLITES CONTENTS IN MEAT FOOD PRODUCTS

V.V. Zakrevsky, S.N. Leleko

*North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg, Russia*

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Training «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41. Tel. 8(812)303-50-00, fax 8(812)303-50-35, e-mail: <http://www/szgm.ru>

### Abstract

One of the main problems of excessive morbidity and mortality is the health risk related to environmental and food contaminants. WHO report on the global health clearly states that the human health protection requires a proper risk assessment and risk management. The characteristics of risk factors is a key element of decision making in health policy area. In accordance with the regulations of the World Trade Organization (WTO), its members should implement sanitary measures by assessing the risks to human life or health. Now, in the Russian Federation, the harmonization of the regulations with the international requirements of WTO is in progress.

**Purpose:** to calculate the risk of chronic intoxication and the risk of long-term effects in consumption of meat and meat food products containing residues of nitrofurans and their metabolites using the methodology of risk evaluation.

**Methodology:** At the first stage of the work critical evaluation of scientific publications was conducted to analyze the findings from animal experiments and identification of nitrofurans hazards considering their pharmacokinetics, bioavailability, toxicity, teratogenicity and genotoxicity. At the second stage of the work two models for assessing risk of chronic intoxication and long-term effects were used. The general approach was based on the carcinogenic risk assessment model.

**Results:** Risk assessment using chronic non-threshold model made it possible to assess the probability of increase in general morbidity (all cases) associated with the contamination of meat and meat products with nitrofurans. The cancer risk was also evaluated. The exponential model was used to assess the carcinogenic risk. Since this approach has been tested in practice, it is reasonable to use the same approach to determine the carcinogenicity of food contaminants.

**Conclusion:** In agriculture, the nitrofurans are widely used for the prevention and treatment of certain infectious diseases and for fattening of farmed animals.

Numerous experimental studies showed that nitrofurans and their metabolites have mutagenic, carcinogenic and teratogenic effects.

When the level of contamination of meat food by nitrofurans is of 0,0023 mg/kg the probability of increase in general morbidity is 0,016, which is equivalent to 1,6%, it falls into the confidence interval of the statistical error (2%). This can be interpreted as an acceptable level of risk. Risk of cancer at regular consumption of meat contaminated with furazolidone in concentration of 0,0043 mg/kg is 70 additional cases per 70 years. The annual trend is calculated to be one case a year.

**Key words:** food products, nitrofurans metabolites, risk assessment, safety performance, growth stimulants.

### References

1. Galimova, V.P. Dinamika ostatkov nitrofuranov v organah i tkanjah zhivotnyh, ih vydelenie s molokom i jajcami: avtoref. diss. ... kand. vet. nauk / V.P. Galimova. — M., 1996. — 18 s.
2. Zakrevskii, V.V. Detekcija metabolitov nitrofuranovykh preparatov: 3-amino-2-oksazolidinon i 3-amino-5-morfolinometil-2-oksazolidinon v mjasnom syr'e metodom immunofermentnogo analiza / V.V. Zakrevskii, S.N. Leleko // Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. — 2013. — № 4 (49). — S. 6–12.
3. Zakrevskii, V.V. Zagraznennost' mjasnogo syr'ja nitrofuranami — odin iz indikatorov nebezopasnosti pishhevoj produkcii dlja potrebitelej / V.V. Zakrevskii, S.N. Leleko // Trudy VIII vsrossijskoj nauchno-prakticheskoi konferencii s mezhdunarodnym uchastiem «Zdorov'e — osnova chelovecheskogo potenciala: problemy i puti ih reshenija». — SPb., 2013. — T. 8, chast' 1. — S. 381–388.
4. Zakrevskii, V.V. Sostojanie zagraznennosti mjasnogo syr'ja nitrofuranami v uslovijah tradicionnogo zhivotnovodstva / V.V. Zakrevskii, S.N. Leleko // Profilakticheskaja i klinicheskaja medicina. — 2012. — № 3 (44). — S. 96–99.
5. Kimina, S.N. Ocenka kancerogennogo dejstva himicheskikh veshhestv na cheloveka / S.N. Kimina, L.M. Lifljand // Gigiena i sanitarija. — 1985. — № 2. — S. 57–60.
6. Kovalev, V.F. Antibiotiki, sul'fanilamidy i nitrofurany v veterinarii: spravochnik / V.F. Kovalev, I.B. Volkov, B.V. Violin. — M.: Agropromizdat, 1988. — 240 s.
7. Opredelenie ostatkov kolichestv metabolitov nitrofuranov v mjase pticy / A.N. Panin [i dr.] // Veterinarija. — 2007. — № 9. — S. 51–53.

8. URL: [http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/members\\_en.htm](http://ec.europa.eu/food/food/rapidalert/members_en.htm).
9. URL: <http://www.scorecard.org/>
10. Kari, R. NTP technical report on the toxicology and carcinogenesis studies of NFZ in F344/N rats and B6C3F1 mice (feed studies) / R. Kari // U.S. Department of Health and Human Services. — 1988. — V. 1. — P. 186.
11. Mccalla, D.R. Breakage of bacterial DNA by nitrofurantoin derivatives / D.R. Mccalla, C. Kaiser, A. Reuvers // Cancer Research. — 1971. — V. 31. — P. 2184–2188.
12. Nitrofurans, in prawns. A toxicological review and risk assessment. Technical report series n. 31. Food standards australia new zealand 2005. — 20 p.
13. Proposition 65 Safe Harbor Levels: No Significant Risk Levels for Carcinogens and Maximum Allowable Dose Levels for Chemicals Causing Reproductive Toxicity. Office of Environmental Health Hazard Assessment California Environmental Protection Agency. — OEHHA, 2012. — P. 15.
14. US Environmental Protection Agency: Chemicals known to the state that cause cancer or reproductive toxicity // Office of Environmental Health Hazard Assessment. — USA, 2008. — P. 1–18.
15. Vass, M. Nitrofurantoin antibiotics: a review on the application, prohibition and residual analysis / M. Vass, K. Hruska, M. Franek // Veterinarni Medicina 53. — 2008. — V. 9. — P. 469–500.

#### Authors

*Zakrevsky Viktor Veniaminovich* — M.D., Professor of the Department of Hygiene of Nutrition of the State Budgetary Educational Higher Education Training «North-Western state medical university named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41. Tel. 8(812)303-50-00 (8327), e-mail: Viktor.Zakrevskii@spbmapo.ru

*Leleko Sergey Nikolaevich* — Post-Graduate Student of the Department of Hygiene of Nutrition of the State Budgetary Educational Higher Education Training «North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov» of the Ministry of Health of the Russian Federation. Russia, 191015, Saint-Petersburg, Kirochnaya str., 41. E-mail: sl2106@yandex.ru

*Zakrevsky V.V., Leleko S.N. Evaluation of health risks caused by nitrofurantoin metabolites contents in meat food products // Preventive and Clinical Medicine. — 2014. — № 3 (52). — P. 44–50.*