

Читать
онлайнRead
online

Зайцева Н.В., Шур П.З., Зеленкин С.Е., Суворов Д.В.

К вопросу гигиенического нормирования в пищевой продукции остаточных количеств антибактериальных препаратов ветеринарного назначения (систематический обзор)

ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения»
Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия

РЕЗЮМЕ

Широкое использование в сельском хозяйстве и животноводстве антибактериальных ветеринарных препаратов приводит к накоплению их остатков в пищевых продуктах. Ключевым аспектом обеспечения безопасности пищевой продукции является гигиеническое нормирование остатков ветеринарных препаратов по критериям допустимого риска для здоровья. Антибактериальные препараты оказывают токсическое действие, нарушают микробиоту кишечника и способствуют формированию антибиотикорезистентности. Актуальным является системный обзор критериев установления допустимых суточных доз (ДСД) ветеринарных препаратов — основы для разработки максимально допустимых уровней их содержания в пище.

Цель исследования — анализ существующих методических подходов и критериев обоснования гигиенических нормативов остаточных количеств антибактериальных ветеринарных препаратов в пищевых продуктах.

Выполнен систематический обзор литературных источников (PRISMA) с оценкой подходов к установлению ДСД, рассматривающих токсикологические и микробиологические аспекты, а также формирование резистентных штаммов микроорганизмов. Для негативного действия ветеринарных препаратов, связанного с токсическим действием и угнетением микрофлоры кишечника, разработаны критерии ДСД. Эти критерии заключаются в установлении уровней, не действующих на макроорганизм (NOAEL, BMD), и минимальных ингибирующих концентраций для микроорганизмов. Анализ рекомендованных разработанных ДСД выявил, что ДСД многих ветеринарных препаратов определены с учётом лимитирующего критерия, однако из-за отсутствия методического подхода риск формирования антибиотикорезистентности при разработке ДСД не учитывался.

Заключение. Для установления ДСД и дальнейшего гигиенического нормирования необходимо исследовать все аспекты негативного действия ветеринарных препаратов с установлением отправных точек. Целесообразно обосновывать норматив на основе лимитирующего показателя вредности, выраженного в виде минимальной величины ДСД из всех критериев).

Ключевые слова: ветеринарные препараты; антибиотики; BMD; NOAEL; резистентность; MIC₅₀; лимитирующий показатель вредности; систематический обзор

Для цитирования: Зайцева Н.В., Шур П.З., Зеленкин С.Е., Суворов Д.В. К вопросу гигиенического нормирования в пищевой продукции остаточных количеств антибактериальных препаратов ветеринарного назначения (систематический обзор). *Гигиена и санитария*. 2025; 104(5): 615–620. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-615-620> <https://elibrary.ru/xpgghf>

Для корреспонденции: Зеленкин Сергей Евгеньевич, e-mail: zelenkin@fcrisk.ru

Участие авторов: Зайцева Н.В. — концепция и дизайн исследования, написание текста; Шур П.З. — концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация результатов, написание текста; Зеленкин С.Е., Суворов Д.В. — концепция и дизайн исследования, сбор данных, анализ и интерпретация результатов, написание текста. *Все соавторы* — утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Поступила: 19.02.2025 / Поступила после доработки: 17.03.2025 / Принята к печати: 26.03.2025 / Опубликовано: 27.06.2025

Nina V. Zaitseva, Pavel Z. Shur, Sergey E. Zelenkin, Dmitrii V. Suvorov

On the issue of hygienic regulation of residual quantities of antibacterial drugs for veterinary use in food products (systematic review)

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

ABSTRACT

The widespread use of antibacterial veterinary drugs in agriculture and animal husbandry leads to the accumulation of their residues in food products. Hygienic rationing of veterinary drug residues according to the criteria of acceptable health risk is a key aspect of food safety. Antibacterial drugs have an adverse toxic effect, cause disturbances in the gut microbiota, and contribute to the formation of antibiotic resistance. A systematic review of the criteria used to establish acceptable daily intakes (ADI) of veterinary drugs as the basis for the development of maximum permissible levels of their content in food — is relevant.

Objective of the study is the analysis of existing methodological approaches and criteria for justification of hygienic standards of residues of antibacterial veterinary drugs in food products.

A systematic review of literature sources (PRISMA) was carried out to evaluate approaches to the establishment of ADI, considering toxicological and microbiological aspects, as well as the formation of resistant strains of microorganisms. Criteria for establishing ADI have been developed for the adverse effects of veterinary drugs related to toxic effects and suppression of gut microflora. These criteria consist of establishing non-action levels on the macroorganism (NOAEL, BMD) and minimum inhibitory concentrations for microorganisms. Analysis of the recommended developed ADIs revealed many veterinary medicinal products ADIs to have been developed taking into account the limiting criterion. However, due to the lack of a methodological approach, the risk of antibiotic resistance formation was not taken into account in the development of ADIs.

Conclusion. To establish ADI and further hygienic standardization, it is necessary to investigate all aspects of the adverse effects of veterinary drugs with the establishment of starting points. It is advisable to justify the standard on the basis of the limiting indicator of harmfulness (expressed as the minimum value of the ADI of all criteria).

Keywords: veterinary drugs; antibiotics; BMD; NOAEL; resistance; MIC₅₀; limiting harmfulness indicator; systematic review

For citation: Zaitseva N.V., Shur P.Z., Zelenkin S.E., Suvorov D.V. On the issue of hygienic regulation of residual quantities of antibacterial drugs for veterinary use in food products (systematic review). *Gigiena i Sanitariya / Hygiene and Sanitation, Russian Journal*. 2025; 104(5): 615–620. <https://doi.org/10.47470/0016-9900-2025-104-5-615-620> <https://elibrary.ru/xpgghf> (In Russ.)

For correspondence: Sergey E. Zelenkin, e-mail: zelenkin@fcrisk.ru

Contribution: Zaitseva N.V. — study concept and design, writing text; Shur P.Z. — study concept and design, analysis and interpretation of results, writing text; Zelenkin S.E., Suvorov D.V. — study concept and design, data collection, analysis and interpretation of results, writing text. *All authors* are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and approval of the manuscript final version.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received: February 19, 2025 / Revised: March 17, 2025 / Accepted: March 26, 2025 / Published: June 27, 2025

Обеспечение здоровья населения — глобальный приоритет экономического развития страны [1]. В последние десятилетия значительную обеспокоенность вызывает нерациональное применение антимикробных препаратов в агропромышленном секторе¹. Эта проблема обусловлена распространённой практикой внесения антибиотиков различных классов в корма для сельскохозяйственных животных с целью профилактики и лечения болезней. Кроме того, в отдельных странах ветеринарные препараты, обладающие антибактериальным действием, могут применяться в качестве стимуляторов роста [2]. Ветеринарные препараты наряду с антибактериальным эффектом оказывают и комплексное негативное воздействие: общетоксическое действие на организм, угнетение кишечной микрофлоры, формирование резистентных штаммов микроорганизмов [3]. Исследования демонстрируют негативное влияние остатков антибиотиков, содержащихся в молоке, на иммунную систему [4–8], связь с развитием системных реакций (гемолитическая анемия, нефрит и др.) [9, 10]. Кроме того, описаны канцерогенные и мутагенные эффекты нитрофуранов [11] и риск отслоения сетчатки при воздействии фторхинолонов [12]. Серьёзную угрозу представляет развитие антимикробной резистентности (АМР), обусловленной ветеринарными препаратами, поскольку она снижает эффективность лечения инфекционных болезней и может приводить к росту заболеваемости и смертности [13]. Ключевыми факторами, определяющими возникновение и распространение АМР, являются нерациональное и неконтролируемое использование антимикробных препаратов в сельском хозяйстве и пищевой промышленности, в том числе использование в субтерапевтических дозах в качестве стимуляторов роста; недостаточная доступность современных средств диагностики АМР в практическом здравоохранении и ветеринарии, что затрудняет своевременную и адекватную терапию; нарушение качественного и количественного состава нормальной микробиоты человека и животных, вызванное антибиотикотерапией, что создаёт условия для колонизации патогенными резистентными микроорганизмами; контаминация окружающей среды остатками антимикробных препаратов, способствующая распространению АМР и селекции новых резистентных штаммов¹.

Несанкционированное использование ветеринарных препаратов в сельском хозяйстве представляет технологический риск для продовольственной безопасности, снижающий качество пищевых продуктов². В связи с этим необходимы комплексные стратегии минимизации угроз, связанных с антимикробными препаратами, для обеспечения здоровья населения и продовольственной безопасности.

В условиях неуклонного роста потребления сырья и продуктов животноводства в Российской Федерации³ проблема широкого применения антибиотиков остаётся актуальной. Увеличение производства может привести к расширению использования препаратов и распространению АМР¹.

Обеспечение безопасности пищевых продуктов животного происхождения, содержащих остаточные количества антибактериальных препаратов, является предметом научного поиска со второй половины XX века. Широкое применение в животноводстве антибиотиков в качестве терапевтических и стимулирующих рост агентов закономерно привело к появлению пищевых продуктов животного происхождения, содержащих остаточные их количества. В част-

ности, в 1960-х годах в США до 80% продуктов животного происхождения содержали антибиотики. В СССР в тот же период были инициированы исследования для выявления остатков антибактериальных препаратов и изучения устойчивости микроорганизмов к ним [14]. В середине XX века ВОЗ и ФАО учредили Объединённый комитет экспертов ФАО/ВОЗ по пищевым добавкам (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA) для оценки безопасности остаточных количеств ветеринарных препаратов в пище [15]. К задачам JECFA относятся разработка принципов оценки безопасности и установление максимально допустимого уровня (МДУ), в том числе остаточных количеств ветеринарных препаратов, в пищевых продуктах.

Одна из ключевых задач обеспечения гигиенической безопасности пищевых продуктов — научное обоснование допустимых уровней остаточных количеств ветеринарных препаратов. В частности, приоритетное значение имеют разработка и установление ДСД, гарантирующих безопасность их потребления с пищей для здоровья человека⁴. Необходимо отметить, что в Российской Федерации используется термин «допустимая суточная доза», в то время как в международной практике, в соответствии с терминологией международных организаций, принят равнозначный термин «приемлемое суточное поступление» (acceptable daily intake, ADI). Несмотря на эквивалентность понятий, подходы к установлению ДСД/ADI различаются, опираясь на отдельные эффекты антибактериальных препаратов.

Методологическая разобщённость и отсутствие единого подхода затрудняют разработку научно обоснованных гигиенических нормативов. Актуально обобщение информации о критериях для ДСД ветеринарных препаратов путём системного обзора, что является основой для разработки максимально допустимых уровней их содержания в пище.

Цель настоящего обзора — анализ существующих методических подходов и критериев обоснования гигиенических нормативов остаточных количеств антибактериальных препаратов ветеринарного назначения в пищевой продукции. Анализ направлен на выявление актуальных проблем и противоречий в данной области, определение перспективных направлений совершенствования методической базы, что обеспечит разработку более надёжных и эффективных нормативов для обеспечения безопасности пищевых продуктов и сохранения здоровья населения.

В аналитическом обзоре литературы был использован методологический подход на основе рекомендаций руководства PRISMA [16], обеспечивший системность и прозрачность отбора и анализа данных.

Источниками информации послужили следующие авторитетные электронные базы данных: eLIBRARY, NCBI PubMed, Elsevier, ResearchGate. Кроме того, были проанализированы своды нормативных документов Евразийской экономической комиссии, базы данных Агентства по охране окружающей среды США (U.S. EPA), материалы Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН и Всемирной организации здравоохранения (ФАО/ВОЗ). Для минимизации вероятности упущения релевантных исследований были проанализированы библиографические списки найденных оригинальных работ и обзорных статей. Это позволило выявить дополнительные источники информации.

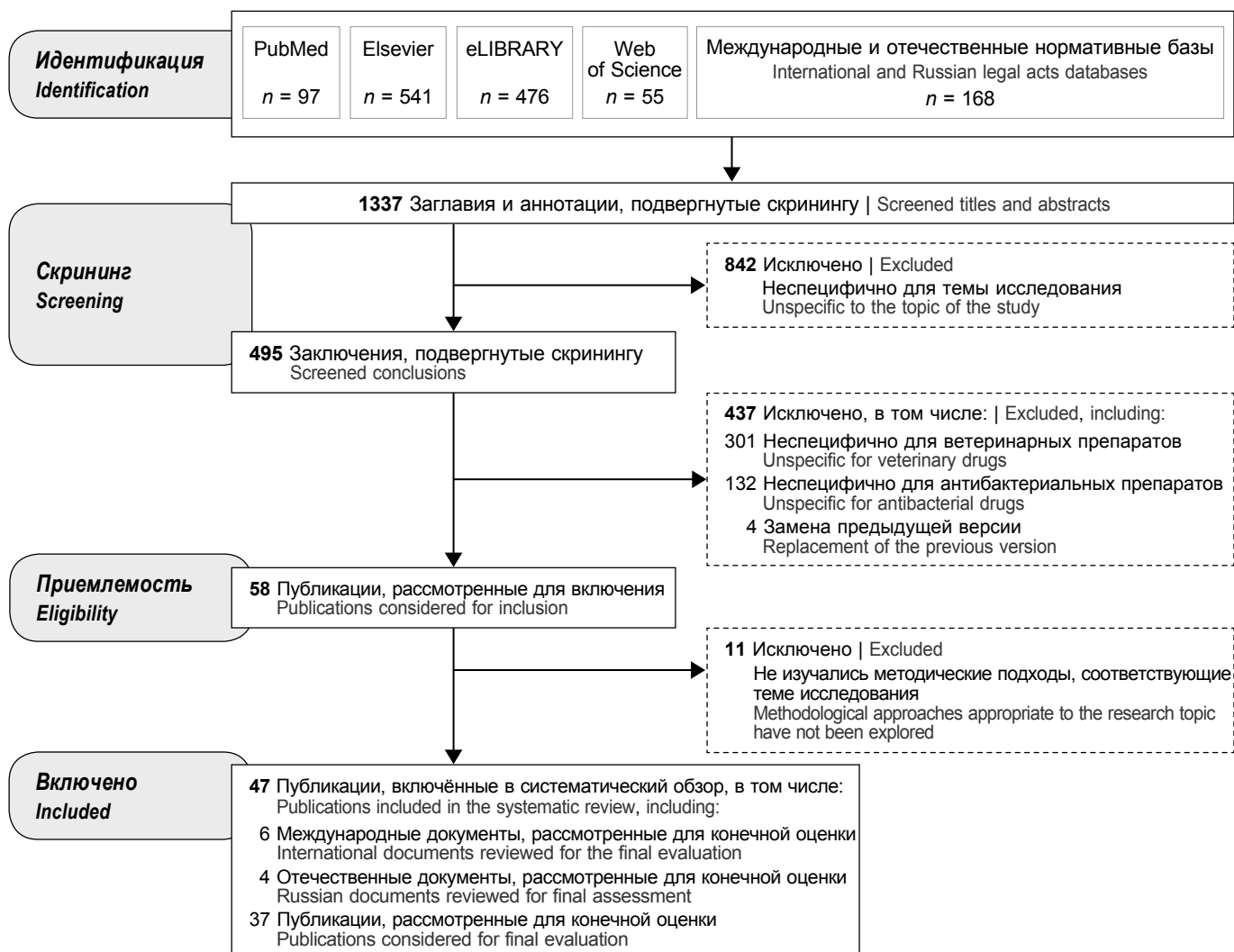
Поиск научной и методической литературы охватывал публикации на русском и английском языках. Поисковая стратегия была направлена на обнаружение статей и нормативных документов, имеющих непосредственное отношение к теме «методические подходы к обоснованию допустимых суточных доз остаточных количеств антибактериальных препаратов в пищевой продукции». Ключевые слова и по-

¹ Стратегия предупреждения распространения антимикробной резистентности в Российской Федерации на период до 2030 года: Распоряжение Правительства Российской Федерации от 25.09.2017 г. № 2045-р. URL: <https://government.ru/docs/29477/> (дата обращения: 10.01.2025 г.).

² Об утверждении Доктрины продовольственной безопасности Российской Федерации: указ Президента Российской Федерации от 21.01.2020 г. № 20. URL: <https://www.kremlin.ru/acts/bank/45106> (дата обращения: 10.01.2025 г.).

³ Потребление продуктов питания в домашних хозяйствах в 2023 году. Федеральная служба государственной статистики. URL: <https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13292> (дата обращения: 10.01.2025 г.).

⁴ Методические указания по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека. Евразийская экономическая Комиссия. Доступно: <https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/3ae/MU-po-ustanovleniyu-i-obosnovaniyu-gigienicheskikh-normativov.pdf>



Выбор источников литературы для оценки релевантных источников информации.

Flowchart for selecting literature sources to assess relevant sources of information.

исковые термины включали *NOAE* (*no-observed-adverse-effect level*), *BMD* (*benchmark dose*), «остатки антибиотиков», «ветеринарные препараты», «ДСД» (допустимая суточная доза), «микробиологическая ДСД», «нормативные документы», «пищевые продукты», «антимикробная резистентность». Поиск в перечисленных базах данных осуществляли с применением аналогичных поисковых терминов и логических операторов (AND, OR, NOT), что позволило повысить точность и полноту поисковых запросов. Выбор релевантных источников литературы представлен на рисунке.

Токсикологические исследования, проведённые в разное время [4–12], позволили установить негативные эффекты, которые могут возникать у человека в результате потребления пищевых продуктов животного происхождения, содержащих остаточные количества антибактериальных препаратов. Установлены такие показатели, как уровень, не вызывающий наблюдаемых неблагоприятных эффектов (*No-Observed-Adverse-Effect Level*, *NOAEL*); уровень, вызывающий минимально наблюдаемые неблагоприятные эффекты (*Lowest-Observed-Adverse-Effect Level*, *LOAEL*), или реперные дозы (*Benchmark Dose*, *BMD*). Для установления ДСД используются *NOAEL*, *LOAEL* и *BMD*, однако методические подходы различаются. Например, Lee и соавт. [17] применяют *NOAEL*, а Crump [18] – *BMD*.

Значение *NOAEL* определяется в числе прочего дизайном эксперимента и чувствительностью методов. Малые

группы или нечувствительные методы могут привести к завышенным значениям *NOAEL*. Если эффект в эксперименте наблюдается во всех опытных группах, значение минимальной дозы из выбранных для исследования принимается как *LOAEL* для установления ДСД [19]. При этом необходимо подчеркнуть, что *NOAEL* с точки зрения статистики представляет собой оценку истинного уровня отсутствия эффекта – концептуальной дозы, которая по определению является абсолютно безопасной и теоретически может рассматриваться как статистический параметр [18]. Однако на практике определение истинного уровня отсутствия эффекта представляет собой существенную методологическую сложность, поскольку невозможно провести эксперимент с бесконечно малыми дозами и неограниченным количеством испытуемых. То есть данный показатель является, по сути, оценкой «практически безопасного» уровня, а не абсолютно безопасного, и поэтому его использование для установления гигиенических нормативов требует осторожности и критического подхода [18]. Кроме того, многочисленные исследования выявили и другие ограничения, связанные с определением и применением *NOAEL* [18, 20–23]. Так, метод определения *NOAEL* не учитывает изменчивости и неопределённости, присущих экспериментальным данным, обусловленным различиями в характеристиках дизайна исследования. Это приводит к несопоставимости результатов при сравнительном анализе

различных исследований, химических веществ или конечных точек. При использовании NOAEL для расчёта ДСД возникают неопределённости, связанные с объёмом выборки в исследованиях, выбором вида животных для токсикологических испытаний, дизайном эпидемиологических исследований и вариабельностью токсикологических показателей. Величина фактора неопределённости, применяемого при расчёте ДСД, определяется с учётом потенциального влияния данных факторов на достоверность и надёжность конечной оценки [24]. Для иллюстрации влияния вариабельности NOAEL на установление ДСД рассмотрим пример с окситетрациклином. Так, JECFA установил ДСД окситетрациклину, используя NOAEL 0,03 мг/кг с фактором неопределённости 10, что дало ДСД на уровне 0,003 мг/кг [25]. Исследование Zoetis Inc. на крысах показало NOAEL 100 мг/кг, что с фактором неопределённости 1000 дало ДСД на уровне 0,1 мг/кг [26]. Разница NOAEL приводит к различиям в ДСД, демонстрируя их зависимость как от него, так и от факторов неопределённости.

Другой подход к установлению суточной дозы подразумевает определение реперного уровня. Данный подход использует все параметры зависимости «доза — ответ» для конкретной конечной точки. Европейское агентство по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Agency, EFSA) определяет BMD как дозу, рассчитанную на основе кривой «доза — ответ», связанной с заданным изменением реакции, что позволяет во многом избежать зависимости от модели, часто связанной с экстраполяцией полученных при моделировании данных на низкие дозы. Naig и соавт. предлагают использовать BMD для установления ДСД, в том числе при отсутствии NOAEL/LOAEL, так как он использует более широкий диапазон данных [27].

При оценке безопасности остаточных количеств поступающих с пищевыми продуктами антибактериальных препаратов следует также учитывать их угнетающее действие на собственную микрофлору человека. Международные регулирующие органы использовали подход, основанный на формуле определения микробиологических ДСД (мДСД, mADI) противомикробных препаратов для последующей оценки микробиологического риска [28]. Silley рекомендовал при установлении мДСД качественно учитывать следующие критерии [29]: активность остатков антибактериальных препаратов в отношении кишечной микрофлоры; проникновение исходного вещества в толстый кишечник без метаболизма; метаболические изменения активности антибактериального препарата. Отсутствие любого из трёх критериев делает микробиологический риск несущественным, и тогда ДСД определяется токсикологически. В иных случаях мДСД должна учитывать неблагоприятные эффекты воздействия на микробиоту [30].

При разработке мДСД учитываются минимальные ингибирующие концентрации (MIC) антибиотика, их динамический рост, синергизм остатков антибиотиков, особенности микробиоты и дисбиоз. MIC часто не учитывается из-за проблем со стандартизацией и изменчивостью⁵ [31]. Установление мДСД, согласно данным Nouws и соавт. [32], JECFA [33], Speranskaya and Fedorenko [34], Cerniglia и соавт. [35] и Boobis и соавт. [15], основывается на расчётах *in vitro*, включающих использование минимальной концентрации антибиотика, ингибирующей рост 50% культур определённого микроорганизма (MIC₅₀). Кроме того, в расчётах учитываются масса выделяемого кишечного содержимого, фракция антибиотика, ингибирующая рост микроорганизмов в кишечнике, масса тела человека, а также фактор экстраполяции от MIC к минимальной селекционирующей концентрации (MSC). MSC представляет собой наименьшую концентрацию антибиотика, которая посредством индуцирования горизонтального генного трансфера формирует резистентность у микроорганизмов и обеспечивает конкурентное преимущество

устойчивым генотипам, а также может служить маркёром генного трансфера [15, 31–38]. В отличие от токсикологических исследований, которые базируются на количественном определении вещества в пищевом продукте, объёме его потребления и массе тела потребителя, микробиологический подход к установлению мДСД, по мнению Cerniglia и соавт., приводит к получению значений, которые, как правило, ниже аналогичных величин, полученных в исследованиях *in vivo* или *in vitro* с использованием иных тест-систем [35].

Наряду с прямым токсическим воздействием и влиянием на микрофлору важно учитывать потенциал формирования антибиотикорезистентности (АМР). В основе этого явления лежат множественные механизмы: молекулярные адаптации в бактериальных клетках; мутации и горизонтальный перенос генов, распространяющиеся в микробных сообществах; различия в фармакологической активности препаратов *in vivo* по сравнению с условиями *in vitro*; образование биоплёнок [39].

Оценку риска, обусловленного АМР и проникновением устойчивых штаммов в организм человека, исследовали многие научные группы. Так, Chereau и соавт. провели оценку риска формирования АМР, используя методологию оценки опасности, экспозиции и характеристики риска. Авторами было показано, что высокий уровень риска АМР связан с бесконтрольным использованием антибиотиков в человеческой популяции, животноводстве и сельском хозяйстве, а также с циркуляцией резистентных штаммов при пренебрежении мерами личной гигиены и недостаточной реализации профилактических программ. Однако оценка риска, выполненная авторами, была качественной и не имела количественных параметров [40].

Ben и соавт. [41] по результатам обзора предложили теоретическую модель количественной оценки риска, связанного с поступлением антибиотикорезистентных бактерий из окружающей среды в организм человека. Модель предполагает оценку концентрации антибиотиков во внешней среде и динамики формирования резистентных штаммов с последующим расчётом числа дополнительных случаев заболеваний и смертей, однако практическое её применение ограничено, поскольку требует значительного объёма эмпирических данных [41]. Аналогичная проблема нехватки данных отмечается в исследовании Niegowska M. и Wogerbauer M. [42], которые подчёркивают, что для разработки методики количественной оценки микробиологического риска, связанного с распространением резистентных штаммов, необходимо получить подробные данные о путях распространения генов резистентности, а также возможность их количественного определения в объектах окружающей среды. Как и в случае модели Ben и соавт., предложенная методика сталкивается с ограничениями, обусловленными недостатком исходных данных, что делает необходимым проведение обширных дополнительных исследований [42].

В попытке количественно оценить распространение резистентности Klein и соавт. [43] предложили использовать индекс лекарственной устойчивости (Drug Resistance Index, DRI), представляющий собой число патогенных микроорганизмов, демонстрирующих резистентность к заданному набору антибиотиков. При этом следует подчеркнуть, что первоначальной целью разработки DRI было не мониторинг распространения резистентности, а именно оптимизация выбора антибактериальных препаратов для лечения инфекционных болезней [43].

Li и соавт. [44] предложили использовать DRI и модель оценки заболеваемости (Disease Assessment Model) с применением метода Монте-Карло и анализа главного компонента (Principal Component Analysis, PCA) для оценки риска при формировании АМР. Они установили связь между концентрацией антибиотиков и устойчивостью *E. coli* к доксициклину и тетрациклину, показав более выраженное влияние доксициклина на развитие резистентности [44]. Однако Vandenbroucke-Grauls и соавт. считают DRI нецелесообразным из-за использования разрозненных данных [45].

⁵ Myllyniemi A.L. Development of microbiological methods for the detection and identification of antimicrobial residues in meat: Academic diss. Helsinki, 2004.

Ввиду методологических ограничений установление количественной оценки вероятности формирования антимикробной резистентности, обусловленной остатками ветеринарных препаратов в пищевых продуктах, в настоящее время не представляется возможным. Кроме того, следует отметить, что DRI не может быть использован для установления ДСД и соответствующих нормативных уровней, так как предназначен для сравнительной оценки степени устойчивости микроорганизмов к антимикробным препаратам и анализа обуславливающих её причин. При этом учёт факторов, оказывающих влияние на величину DRI, может стать основой для оценки риска и установления нормативов, разработки мер по снижению резистентности и сохранению эффективности препаратов без превышения допустимых уровней потребления. Таким образом, использование критерия формирования резистентности имеет потенциал, который можно реализовать при условии достаточного количества данных.

С учётом установленных особенностей негативного действия ветеринарных препаратов целесообразно при разработке МДУ их содержания в пищевых продуктах согласно методологии установления и обоснования гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевых продуктах, принятой в странах ЕАЭС, руководствоваться наименьшей из установленных ДСД (принимаемой за лимитирующий показатель вредности) для дальнейшей разработки МДУ⁴. Аналогично разработаны рекомендуемые величины содержания остаточных количеств антибактериальных препаратов в пищевых продуктах животного происхождения⁶. Так, для авиламицина и монензина МДУ установлены на основании токсикологической ДСД; для тилозина — на основании мДСД. В то же время для остальных антимикробных ветеринарных препаратов отсутствуют критерии, на основании которых установлены МДУ⁶, при этом формирование АМР при разработке МДУ не учитывалось.

С целью сравнительной оценки методических подходов к нормированию антибактериальных препаратов рассмотрим расчёт ДСД для окситетрациклина, содержащегося в продуктах животного происхождения, используя как токсикологический, так и микробиологический подходы. В качестве токсикологически обоснованной NOAEL и соответствующей ДСД для окситетрациклина примем значения 0,03 мг/кг массы тела и 0,003 мг/кг массы тела соответственно [25]. В то же время при применении микробиологического подхода для группы тетрациклинов были установлены значения MIC₅₀ в отношении кишечной микрофлоры человека, варьирующие в диапазоне от 0,062 до 32 мкг/мл [46]. В исследовании Wouters M.F.A. и соавт. минимальная ингибирующая концентрация для бактерий *Peptostreptococcus spp.* составила 4 мкг/мл [47]. На основании этих данных, расчётная мДСД была определена на уровне 0,0068 мг/кг массы тела. Поскольку установленная

токсикологическая ДСД (0,003 мг/кг массы тела) меньше, чем мДСД, для дальнейшего нормирования представляется обоснованным использование значения 0,003 мг/кг массы тела. Следует отметить, что при установлении ДСД не был учтён негативный эффект окситетрациклина, связанный с формированием резистентных штаммов, так как невозможно количественно оценить препарат, необходимый для возникновения данного эффекта, и определить соответствующие показатели риска.

Заключение

Выполненный систематический обзор выявил разнородные критерии обоснования ДСД и разработки максимально допустимых величин остаточных количеств антибактериальных препаратов в пищевой продукции. Данные подходы предполагают определение отправных точек в виде уровней, при которых в организме отсутствует негативный эффект, а также использование минимальной ингибирующей концентрации с учётом количественного содержания вещества в пищевом продукте.

Применение различных подходов к установлению ДСД может приводить к получению варьирующих значений для одних и тех же антибактериальных препаратов, присутствующих в остаточных количествах в пищевой продукции, поэтому представляется целесообразным устанавливать ДСД на уровне лимитирующего показателя вредности, определённого по представленным выше данным. Обоснование использования лимитирующего показателя вредности заключается в том, что антибактериальные препараты потенциально способны оказывать воздействие как на макроорганизм, так и на его микробиоту. В то же время разработка ДСД, учитывающих такой негативный эффект антибактериальных препаратов, как формирование резистентных штаммов, требует дополнительных исследований. Необходимо получение данных о распространённости генов антибиотикорезистентности во внеклеточной ДНК в различных средах, их поглощении бактериями, влиянии сельскохозяйственных практик и климатических условий. Некоторые исследователи предлагают использовать интегральные показатели (например, индекс лекарственной устойчивости), однако для установления ДСД в отношении антибиотикорезистентности необходим комплексный подход, основанный на прогностических моделях, способных учитывать различные факторы, влияющие на распространение резистентности. Это предполагает раздельный анализ данных, использование эпидемиологических и молекулярно-биологических методов, а также верификацию моделей на реальных данных. Разработанное на основе таких моделей значение ДСД не должно вызывать дисбаланса микрофлоры макроорганизма или токсических реакций.

Таким образом, для гигиенического нормирования содержания остаточных количеств ветеринарных препаратов в пищевых продуктах целесообразно учитывать все направления их негативного действия на организм и разрабатывать норматив на основании наименьшей величины ДСД, принимаемой за лимитирующий показатель вредности.

Литература

(п.п. 2, 4–13, 15–30, 32, 33, 35–37, 39–47 см. References)

1. Организация Объединённых наций. Цели в области устойчивого развития. Доступно: <https://un.org/sustainabledevelopment/ru/sustainable-development-goals/>
3. Минаева Л.П., Шевелева С.А. Антибиотики в сельском хозяйстве как фактор формирования антимикробной резистентности и источник контаминации пищевой продукции. *Успехи медицинской микологии*. 2019; (20): 441–4. <https://elibrary.ru/psopkl>
14. Шульга Н.Н., Шульга И.С., Плавшак Л.П. К проблеме антибиотиков в продуктах животноводства. *Дальневосточный аграрный вестник*. 2017; (4): 150–6. <https://elibrary.ru/yqxndl>
31. Онищенко Г.Г., Шевелева С.А., Хотимченко С.А. Гигиеническое обоснование допустимых уровней антибиотиков тетрациклиновой группы в пищевой продукции. *Гигиена и санитария*. 2012; 91(6): 4–14. <https://elibrary.ru/pwktgr>
34. Сперанская В.Г., Федоренко Е.В. Вопросы нормирования антибактериальных препаратов в пищевой продукции. В кн.: *Здоровье и окружающая среда: сборник материалов международной научно-практической конференции*. Минск; 2018: 30–3. <https://elibrary.ru/yuubwp>
38. Шевелева С.А., Хотимченко С.А., Минаева Л.П., Смотрина Ю.В. Минорные количества антибиотиков в пищевых продуктах: в чем риски для потребителей. *Вопросы питания*. 2021; 90(3): 50–7. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-50-57> <https://elibrary.ru/jkyycga>

References

- United Nations. The Sustainable Development Goals. Available at: <https://un.org/sustainabledevelopment/ru/sustainable-development-goals/> (in Russian)
- Rafiq K., Tofazzal Hossain M., Ahmed R., Hasan M.M., Islam R., Hossen M.I., et al. Role of different growth enhancers as alternative to in-feed antibiotics in poultry industry. *Front. Vet. Sci.* 2022; 8: 794588. <https://doi.org/10.3389/fvets.2021.794588>
- Minaeva L.P., Sheveleva S.A. Antibiotics in agriculture as a factor in the formation of antimicrobial resistance and a source of food contamination. *Uspekhi meditsinskoi mikologii.* 2019; (20): 441–4. <https://elibrary.ru/pcopkl> (in Russian)
- Philpot W.N. Influence of subclinical mastitis on milk production and milk composition. *J. Dairy Sci.* 1967; 50(6): 978.
- Jones G.M., Seymour E.H. Cowside antibiotic residue testing. *J. Dairy Sci.* 1988; 71(6): 1691–9. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(88\)79734-9](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(88)79734-9)
- Dewdney J.M., Maes L., Raynaud J.P., Blanc F., Scheid J.P., Jackson T., et al. Risk assessment of antibiotic residues of beta-lactams and macrolides in food products with regard to their immuno-allergic potential. *Food Chem. Toxicol.* 1991; 29(7): 477–83. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(91\)90095-o](https://doi.org/10.1016/0278-6915(91)90095-o)
- Dayan A.D. Allergy to antimicrobial residues in food: assessment of the risk to man. *Vet. Microbiol.* 1993; 35(3–4): 213–26. [https://doi.org/10.1016/0378-1135\(93\)90146-x](https://doi.org/10.1016/0378-1135(93)90146-x)
- Waltner-Toews D., McEwen S.A. Residues of antibacterial and antiparasitic drugs in foods of animal origin: a risk assessment. *Prev. Vet. Med.* 1994; 20(3): 219–34. [https://doi.org/10.1016/0167-5877\(94\)90084-1](https://doi.org/10.1016/0167-5877(94)90084-1)
- Granowitz E.V., Brown R.B. Antibiotic adverse reactions and drug interactions. *Crit. Care Clin.* 2008; 24(2): 421–42. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2007.12.011>
- Padol A.R., Malapure C.D., Dimple V.D., Kamdi B.P. Occurrence, public health implications and detection of antibacterial drug residues in cow milk. *Environ. We Int. J. Sci. Tech.* 2015; 10(2015): 7–28.
- Gutierrez A., Elez M., Clermont O., Denamur E., Matic I. Escherichia coli YafP protein modulates DNA damaging property of the nitroaromatic compounds. *Nucleic Acids Res.* 2011; 39(10): 4192–201. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr050>
- Etminan M., Forooghian F., Brophy J.M., Bird S.T., Maberley D. Oral fluoroquinolones and the risk of retinal detachment. *JAMA.* 2012; 307(13): 1414–9. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.383>
- Ma F., Xu S., Tang Z., Li Z., Zhang L. Use of antimicrobials in food animals and impact of transmission of antimicrobial resistance on humans. *Biosafety and Health.* 2021; 3(1): 32–8. <https://doi.org/10.1016/j.bsheal.2020.09.004>
- Shulga N.N., Shulga I.S., Playshak L.P. Re: antibiotics in livestock products. *Dal'nevostochnyi agrarnyi vestnik.* 2017; (4): 150–6. <https://elibrary.ru/yqxnd1> (in Russian)
- Boobis A., Cerniglia C., Chicoine A., Fattori V., Lipp M., Reuss R., et al. Characterizing chronic and acute health risks of residues of veterinary drugs in food: latest methodological developments by the joint FAO/WHO expert committee on food additives. *Crit. Rev. Toxicol.* 2017; 47(10): 885–99. <https://doi.org/10.1080/10408444.2017.1340259>
- Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D., et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021; 372: n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Lee M.H., Lee H.J., Ryu P.D. Public health risks: Chemical and antibiotic residues – review. *Asian Australas. J. Anim. Sci.* 2001; 14(3): 402–13. <https://doi.org/10.5713/ajas.2001.402>
- Crump K.S. A new method for determining allowable daily intakes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1984; 4(5): 854–71. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(84\)90107-6](https://doi.org/10.1016/0272-0590(84)90107-6)
- Hardy A., Benford D., Halldorsson T., Jeger M.J., Knutsen K.H., More S., et al. Update: use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J.* 2017; 15(1): e04658. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2017.4658>
- Gaylor D.W. The use of safety factors for controlling risk. *J. Toxicol. Environ. Health.* 1983; 11(3): 329–36. <https://doi.org/10.1080/15287398309530346>
- Kimmel C.A., Gaylor D.W. Issues in qualitative and quantitative risk analysis for developmental toxicology. *Risk Anal.* 1988; 8(1): 15–20. <https://doi.org/10.1111/j.1539-6924.1988.tb01149.x>
- Leisenring W., Ryan L. Statistical properties of the NOAEL. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 1992; 15(2 Pt. 1): 161–71. [https://doi.org/10.1016/0273-2300\(92\)90047-d](https://doi.org/10.1016/0273-2300(92)90047-d)
- Benchmark Dose Technical Guidance (EPA/100/R-12/001). Washington; 2012. Available at: <https://epa.gov/risk/benchmark-dose-technical-guidance>
- Zaitseva N.V., Shur P.Z., Atiskova N.G., Kamaltdinov M.R. Methodological approaches to the verification of hygienic standards using health risk criteria. *Health Risk Analysis.* 2014; (3): 19–25. <https://doi.org/10.21668/health.risk/2014.3.02.eng>
- WHO Report Series, N888. Toxicology monograph. Available at: https://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42182/1/WHO_TRS_888.pdf
- Yujie Ben, Min Hu, Xingyue Zhang, Shimin Wu, Ming Hung Wong, Mingyu Wang et al. Efficient detection and assessment of human exposure to trace antibiotic residues in drinking water. *Water Research.* 2020; 175: 115699. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115699>
- Nair R.S., Stevens M.W., Martens M.A., Ekuta J. Comparison of BMD with NOAEL and LOAEL values derived from subchronic toxicity studies. *Arch. Toxicol. Suppl.* 1995; 17: 44–54. https://doi.org/10.1007/978-3-642-79451-3_5
- Studies to evaluate the safety of residues of veterinary drugs in human food: general approach to establish a microbiological ADI. (GL-36). Belgium; 2012.
- Silley P. Impact of antimicrobial residues on gut communities: are the new regulations effective? *J. Appl. Microbiol.* 2007; 102(5): 1220–6. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2007.03288.x>
- Food and Agriculture Organization/World Health Organization (FAO/WHO). Dose–response assessment and derivation of health-based guidance values. In: World Health Organization & Food and Agriculture Organization of the United Nations, Principles and methods for the risk assessment of chemicals in food. 2020; (5–1): 5–115. Available at: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/food-safety/publications/chapter5-dose-response.pdf?sfvrsn=32edc2c6_5
- Onishchenko G.G., Sheveleva S.A., Khotimchenko S.A. Hygienic substantiation of the permissible levels for tetracycline-group antibiotics in food. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal).* 2012; 91(6): 4–14. <https://elibrary.ru/pwktgr> (in Russian)
- Nouws J.F., Kuiper H., van Klingeren B., Kruyswijk P.G. Establishment of a microbiologically acceptable daily intake of antimicrobial drug residues. *Vet. Q.* 1994; 16(3): 152–6. <https://doi.org/10.1080/01652176.1994.9694439>
- Guidance document for the establishment of Acute Reference Dose (ARfD) for veterinary drug residues in food. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization and Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2017.
- Speranskaya V.G., Fedorenko E.V. Issues of rationing of antibacterials in food products. In: *Health and Environment: Collection of Materials of the International Scientific and Practical Conference [Zdorov'e i okruzhayushchaya sreda: sbornik materialov mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii]*. Minsk; 2018: 30–3. <https://elibrary.ru/yuubwp> (in Russian)
- Cerniglia C.E., Pineiro S.A., Kotarski S.F. An update discussion on the current assessment of the safety of veterinary antimicrobial drug residues in food with regard to their impact on the human intestinal microbiome. *Drug Test. Anal.* 2016; 8(5–6): 539–48. <https://doi.org/10.1002/dta.2024>
- Ben Y., Hu M., Zhang X., Wu S., Wong M.H., Wang M., et al. Efficient detection and assessment of human exposure to trace antibiotic residues in drinking water. *Water Res.* 2020; 175: 115699. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2020.115699>
- Guideline on the approach to establish a pharmacological ADI. European Medicines Agency (EMA). Available at: <https://preview-assets-us-01.kc-usercontent.com/49d837e7-4c3e-0071-59f0-cb4344fb121/d8905e80-f226-4d53-b9f1-f5cde1e2c6fd/WC500120832.pdf>
- Sheveleva S.A., Khotimchenko S.A., Minaeva L.P., Smotrina Yu.V. Minor antibiotics residues in food: what are the risks for consumers. *Voprosy pitaniya.* 2021; 90(3): 50–7. <https://doi.org/10.33029/0042-8833-2021-90-3-50-57> <https://elibrary.ru/jkycca> (in Russian)
- Admassie M. Current review on molecular and phenotypic mechanism of bacterial resistance to antibiotic. *Sci. J. Clin. Med.* 2018; 7(2): 13–9. <https://doi.org/10.11648/j.sjcm.20180702.11>
- Chereau F., Opatowski L., Tourdjman M., Vong S. Risk assessment for antibiotic resistance in South East Asia. *BMJ.* 2017; 358: j3393. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3393>
- Ben Y., Fu C., Hu M., Liu L., Wong M.H., Zheng C. Human health risk assessment of antibiotic resistance associated with antibiotic residues in the environment. *Review. Environ. Res.* 2019; 169: 483–93. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2018.11.040>
- Niegowska M., Wögerbauer M. Improving the risk assessment of antimicrobial resistance (AMR) along the food/feed chain and from environmental reservoirs using qMRA and probabilistic modelling. *EFSA J.* 2022; 20(Suppl. 1): e200407. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.e200407>
- Klein E.Y., Tseng K.K., Pant S., Laxminarayan R. Tracking global trends in the effectiveness of antibiotic therapy using the Drug Resistance Index. *BMJ Glob. Health.* 2019; 4(2): e001315. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2018-001315>
- Li X., Liang B., Xu D., Wu C., Li J., Zheng Y. Antimicrobial resistance risk assessment models and database system for animal-derived pathogens. *Antibiotics (Basel).* 2020; 9(11): 829. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9110829>
- Vandenbroucke-Grauls C.M.J.E., Kahlmeter G., Kluytmans J., Kluytmans-van den Bergh M., Monnet D.L., Simonsen G.S., et al. The proposed Drug Resistance Index (DRI) is not a good measure of antibiotic effectiveness in relation to drug resistance. *BMJ Glob. Health.* 2019; 4(4): e001838. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2019-001838>
- Zaitseva N.V., Shur P.Z., Atiskova N.G., Kiryanov D.A., Kamaltdinov M.R. Human health hazards associated with tetracycline drugs residues in food. *Int. J. Adv. Res.* 2014; 2(8): 488–95.
- Wouters M.F.A., van Koten-Vermeulen J.E.M., van Leeuwen F.X.R. Toxicity data for chlortetracycline and tetracycline; 2019. Available at: <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v36je06.htm>

Сведения об авторах

Зайцева Нина Владимировна, доктор мед. наук, профессор, академик РАН, научный руководитель ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН», 614045, Пермь, Россия. E-mail: znv@fcrisk.ru
Шур Павел Залманович, доктор мед. наук, гл. науч. сотр., учёный секретарь ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: shur@fcrisk.ru
Зеленкин Сергей Евгеньевич, науч. сотр. отд. анализа риска здоровью ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: zelenkin@fcrisk.ru
Суворов Дмитрий Владимирович, науч. сотр. отд. анализа риска здоровью ФБУН «ФНЦ МПТ УРЗН» Роспотребнадзора, 614045, Пермь, Россия. E-mail: suvorov@fcrisk.ru

Information about the authors

Nina V. Zaitseva, DSc (Medicine), Professor, Academician of the RAS, Scientific Director of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2356-1145> E-mail: znv@fcrisk.ru
Pavel Z. Shur, DSc (Medicine), leading researcher, Secretary of the Academic Council, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5171-3105> E-mail: shur@fcrisk.ru
Sergey E. Zelenkin, researcher of the Health risk analysis department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-0259-5509> E-mail: zelenkin@fcrisk.ru
Dmitri V. Suvorov, researcher of the Health risk analysis department, Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614045, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3594-2650> E-mail: suvorov@fcrisk.ru