


Федеральное бюджетное учреждение науки
«Федеральный научный центр медико-профилактических технологий
управления рисками здоровью населения»
Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав
потребителей и благополучия человека

На правах рукописи



СУВОРОВ Дмитрий Владимирович

**НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ПО КРИТЕРИЯМ РИСКА ЗДОРОВЬЮ
ДОПУСТИМОГО СОДЕРЖАНИЯ N-НИТРОЗОАМИНОВ В ПИЩЕВЫХ
ПРОДУКТАХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**

3.2.1. Гигиена (медицинские науки)

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н. Шур Павел Залманович

Пермь 2026

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1 АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ И ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	20
1.1. Питание детей раннего возраста как фактор формирования долгосрочного здоровья: особенности физиологии, значение мясного прикорма	20
1.2. Непреднамеренные химические загрязнители пищевых продуктов, как фактор риска для наиболее чувствительных групп населения.....	23
1.3. Современные принципы гигиенического нормирования непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции.	29
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЁМ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	35
ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ N-НИТРОЗОАМИНОВ В КАЧЕСТВЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, НЕПРЕДНАМЕРЕННО ПРИСУТСТВУЮЩИХ В МЯСНЫХ КОНСЕРВАХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА.....	46
3.1 Совершенствование методических подходов к установлению приоритетности потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах.....	46
3.2 Применение методических подходов к установлению приоритетности потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах.....	51
ГЛАВА 4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ, СВЯЗАННОГО С ПОСТУПЛЕНИЕМ N-НИТРОЗОАМИНОВ ПРИ ПОТРЕБЛЕНИИ ДЕТЬМИ РАННЕГО ВОЗРАСТА МЯСНЫХ КОНСЕРВОВ.....	54
4.1 Оценка связи экспозиции и результатов биохимических и гистологических исследований, полученных в имитационном эксперименте на лабораторных животных, как основа для обоснования критериев неканцерогенного риска здоровью при поступлении N-нитрозоаминов с мясными консервами в питании детей раннего возраста.....	54

4.2 Установление зависимости «экспозиции – эффект (ответ)» и обоснование критериев неканцерогенного риска для здоровья детей раннего возраста по результатам модельного эксперимента.....	64
ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ДОПУСТИМОГО УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ КОМПЛЕКСА N-НИТРОЗОАМИНОВ В МЯСНЫХ КОНСЕРВАХ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ КАНЦЕРОГЕННОГО И НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКОВ	71
5.1 Оценка риска для здоровья детей раннего возраста при поступлении комплекса N-нитрозоаминов с мясными консервами, на основе установленных параметров экспозиции.....	71
5.2 Обоснование МДУ содержания комплекса N-нитрозоаминов, поступающих с мясными консервами для детей раннего возраста	76
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
ВЫВОДЫ	83
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	85
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	88
ПРИЛОЖЕНИЕ А Масса тела животных, использованных в модельном эксперименте по обоснованию допустимой суточной дозы комплекса N-нитрозоаминов на основе количественной зависимости «экспозиция-эффект» по критериям допустимого риска здоровью (в возрасте 4 недель - начало эксперимента, 8 недель - окончание эксперимента).....	119
ПРИЛОЖЕНИЕ Б Характеристика специализированного гранулированного корма (в соответствии с маркировкой) для лабораторных крыс, используемый в модельном эксперименте на инбредных линиях для обоснования допустимой суточной дозы комплекса N-нитрозоаминов по критериям допустимого риска здоровью с использованием количественных параметров зависимости «экспозиция-эффект».....	121
ПРИЛОЖЕНИЕ В Характеристика мясных консервов, предназначенных для питания детей с 6 месяцев, использованных в модельном эксперименте для обоснования допустимой суточной дозы комплекса N-нитрозоаминов по критериям допустимого риска здоровью с использованием количественных параметров зависимости «экспозиция-эффект»	122

ПРИЛОЖЕНИЕ Г Биохимические показатели функции печени у лабораторных животных до и после периода кормления их мясными консервами, предназначенных для питания детей раннего возраста, содержащие комплекс N-нитрозоаминов	123
ПРИЛОЖЕНИЕ Д Определение N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для детского питания с 6 месяцев до 3-х лет, реализуемых на территории России и Вьетнама для оценки риска здоровью целевой группы населения.....	131
ПРИЛОЖЕНИЕ Е Акты внедрения результатов диссертационного исследования в практику	132

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Стратегия Российской Федерации о повышении качества пищевой продукции ориентирована на обеспечение полноценного питания, профилактику заболеваний, увеличение продолжительности, повышение качества жизни населения, стимулирование развития производства и обращения на рынке пищевой продукции надлежащего качества [5, 18, 34, 74]. Она разработана с учётом положений, изложенных в Доктрине продовольственной безопасности Российской Федерации [18]. В свою очередь, понимание качества пищевой продукции входит три базовых понятия: безопасность, полноценность и потребительские свойства [52, 65]. Формирование этих национальных подходов восходит к общим принципам, закреплённым в международном праве.

На международном уровне правовые основы регулирования качества потребительских товаров, в том числе пищевой продукции, установлены Резолюцией Генеральной Ассамблеи ООН № 39/248 [8]. Данный документ возлагает на государства-члены обязательства по разработке систем стандартизации, а также по распространению в обществе нормативов безопасности. На региональном уровне указанные принципы инкорпорированы в Договоре о Евразийском экономическом союзе, где безопасность определяется как «состояние, характеризующееся отсутствием недопустимого риска, связанного с причинением вреда жизни, здоровью, имуществу, окружающей среде» [17].

Пищевые продукты являются сложным комплексом химических соединений, включающие не только основные макро- и микронутриенты, но и ксенобиотики [2, 99, 102], которые не добавляются в продукты намеренно, а попадают в них в процессе производства, обработки, транспортировки или хранения [12, 28, 59, 84].

Вместе с тем безопасность пищевых продуктов является безусловным приоритетом на протяжении всей жизни с момента введения первых продуктов прикорма в рацион детей. Поскольку именно питание играет ключевую роль в формировании здоровья человека, особенно в раннем детском возрасте [3].

В течение первых трёх лет жизни особенно значимо обеспечение полноценного и безопасного питания, так как именно на этом этапе закладывается фундамент метаболических, иммунных и физиологических процессов, в значительной степени предопределяющий предрасположенность к развитию широко распространённых неинфекционных заболеваний, включая сердечно-сосудистые патологии, расстройства пищеварительной системы и онкологические заболевания [9, 100, 165, 219]. Следовательно, в раннем детстве закладываются фундаментальные биологические паттерны, детерминирующие траекторию здоровья на всю последующую жизнь [9].

Вместе с тем в Российской Федерации, как и большинстве стран мира, проводится контроль за безопасностью пищевых продуктов, в том числе и за пищевыми продуктами для детей раннего возраста [8, 97, 98, 111]. Несмотря на установление допустимых уровней содержания контаминантов в пищевых продуктах, ряд исследований демонстрируют, что даже в пределах этих нормативов, определенные типы загрязняющих веществ при длительном воздействии могут оказывать негативное влияние на организм человека [25, 47, 58, 76, 215]. Кроме того, ряд авторов считают, что «для детей такие продукты питания представляют большую опасность, так как растущий детский организм является очень чувствительным к контаминантам, они влияют на рост ребёнка и функциональное состояние важнейших систем организма» [58].

В России допустимые уровни содержания химических загрязнителей в пищевых продуктах для детей раннего возраста устанавливаются техническими регламентами Таможенного союза, в частности ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции» [98]. В соответствии с существующими стандартами безопасности в некоторых случаях содержание определенных контаминантов в

детском питании не допускается. Тем не менее, эти ограничения зачастую обусловлены чувствительностью утверждённого метода, используемого для определения содержания нормируемых веществ. Вместе с тем совершенствование химико-аналитических методов исследований и непрерывное обновление библиотек масс-спектров позволяет не только определять нормируемые вещества в пищевых продуктах с более высокой чувствительностью, чем традиционные методы мониторинга, но и идентифицировать новые загрязнители в низких концентрациях [24]. Кроме того, эти соединения даже в незначительных концентрациях в пищевых продуктах могут представлять потенциальную опасность для здоровья человека, особенно детей [24, 32, 73, 85, 101–103, 130, 174].

Наличие данных веществ в продуктах питания обусловлено не преднамеренным добавлением, а произвольным попаданием в результате миграции из упаковочных материалов или образования в ходе технологических процессов, включающих производство, переработку и транспортировку [24, 84, 170, 216]. Несмотря на установленные предельно допустимые уровни содержания в пищевых продуктах для некоторых представителей определенных групп веществ, таких как N-нитрозоамины (сумма N-нитрозодиметиламина и N-нитрозодиэтиламина, для других представителей этих же групп такие нормативы отсутствуют (например, N-нитрозодипропиламин, N-нитрозодибутиламин и другие) [24, 39, 91, 98, 149]. Так, исследования, проводимые в России и за рубежом с целью идентификации нитрозоаминов в пищевых продуктах, демонстрируют преимущественное присутствие соединений, классифицированных Международным агентством по исследованию рака как потенциальные (вероятные) и возможные канцерогены [24, 91, 122, 155, 176]. При этом некоторые из идентифицированных нитрозоаминов отсутствуют в нормативных правовых документах, регламентирующих качество и безопасность пищевой продукции [98], что может представлять риск для здоровья потребителей.

Современные методы хромато-масс-спектрометрии (например, ГХ-МС/МС) обеспечивают возможность высокочувствительного группового определения широкого спектра нитрозосоединений с пределом обнаружения порядка 0,2 мкг/кг в соответствии с МУК 4.1.3588–19 [48]. В то же время действующая система регулирования (ТР ТС 021/2011) ограничивается нормированием лишь двух представителей этой группы – НДМА и НДЭА. Следовательно, значительная часть соединений данного класса, идентифицируемых и количественно определяемых современными методами, остаётся вне сферы контроля, формируя потенциальный риск для здоровья населения, в первую очередь, для детской популяции как наиболее уязвимой группы.

Актуальность темы исследования обусловлена необходимостью совершенствования системы безопасности пищевых продуктов в отношении непреднамеренно присутствующих химических загрязнителей, в частности, N-нитрозоаминов с применением современной методологии анализа риска для обоснования гигиенических нормативов.

Степень разработанности темы исследования.

Вопросы выявления, оценки и регулирования содержания непреднамеренных химических контаминантов в пищевых продуктах, включая детское питание, находятся в фокусе международных и национальных систем безопасности пищевой продукции. На глобальном уровне методологические основы оценки риска для здоровья, обусловленного химическим загрязнением пищевой продукции, заложенные в документах ВОЗ/IPCS, предусматривают четырёхэтапную процедуру: идентификация опасности, оценка зависимости «доза–эффект», оценка экспозиции и характеристика риска. Однако данные рекомендации разработаны для общей популяции и не содержат специфических положений для детей раннего возраста – группы с повышенной чувствительностью и уникальным режимом питания [217, 220].

В Российской Федерации вопросы выявления непреднамеренных химических веществ регламентируются Методическими рекомендациями МР

1.2.0228–20 [66], которые, несмотря на прогрессивный подход к идентификации контаминантов, не предусматривают установление приоритетных веществ для оценки риска здоровью [39].

N-нитрозоамины, в частности N-нитрозодиметиламин, относятся к группе соединений с доказанным канцерогенным действием. Фундаментальные работы Druckrey et al. [191] и Peto et al. [154] установили линейную зависимость «доза–ответ» без порога действия, которая использована в качестве основы классификации IARC (Group 2A) [176] и последующих оценок EFSA [154, 155]. При этом оценки выполняются в рамках концепции допустимого запаса экспозиции (англ. Margin of Exposure (MOE)) и ориентированы на взрослую популяцию, тогда как для детей младше трёх лет, потребляющих мясные консервы как обязательный компонент прикорма, отсутствуют данные о реальной экспозиции и возраст-специфической чувствительности.

Экспериментальные исследования, проведённые в РФ, подтвердили присутствие N-нитрозоаминов в детских мясных консервах [22, 24, 112, 189]. Развитие аналитических методов позволило достичь предела обнаружения на уровне 0,2 мкг/кг [22; 121, 122, 125]. В то же время действующие гигиенические нормативы в ЕАЭС (ТР ТС 021/2011) устанавливают допустимое содержание двух N-нитрозоаминов (N-НДМА и N-НДЭА) на уровне 1,0 мкг/кг, что на порядок выше современных аналитических возможностей [98]. Это свидетельствует о том, что нормативы сформированы на основе технической достижимости, а не на медико-биологическом обосновании [49].

Современные научные оценки показывают, что N-нитрозоамины классифицируются как генотоксичные канцерогены, для которых при индукции опухолей применяется беспороговый подход. EFSA отмечает, что канцерогенный эффект N-нитрозоаминов связан с повреждением ДНК и оценивается с использованием показателей реперных уровней (англ. benchmark dose – BMDL) и MOE, без установления безопасного порогового уровня экспозиции [154, 155]. Аналогичная позиция зафиксирована в документах IPCS/WHO [220].

В то же время результаты токсикологических исследований демонстрируют выраженные неканцерогенные эффекты, прежде всего поражение печени (некроз, фиброз, функциональные нарушения), проявляющиеся в острых, подострых и хронических экспериментах на животных. При этом диапазоны доз для гепатотоксичности не совпадают с дозами для оценки канцерогенного риска [154, 192, 196].

В международной практике оценки риска в результате воздействия контаминантов отмечается, что неканцерогенные эффекты подлежат пороговой оценке, даже если вещество канцерогенно. В качестве точки отсчёта используют NOAEL или BMDL, полученные в хронических исследованиях, с последующим расчётом ориентировочных уровней экспозиции для предотвращения функциональных и структурных нарушений [119, 120, 220]. Следовательно, разграничение подходов к оценке канцерогенных и неканцерогенных эффектов позволяет применять пороговые методы для наиболее чувствительных маркеров эффекта и формировать гигиенические нормативы с учётом хронического воздействия малых доз у уязвимых групп.

Современные подходы к оценке риска также предусматривают, что токсичность должна оцениваться для комплексных смесей, а не отдельных компонентов, поскольку реальная экспозиция для человека представляет сочетание нескольких однонаправленных веществ. Экспериментальные данные показывают, что суммарная токсичность смеси может значительно превышать сумму эффектов отдельных веществ за счёт синергизма и эмерджентных эффектов, особенно при хронической низкодозовой экспозиции. В связи с этим при разработке нормативов рекомендуется использовать результаты исследований, где токсичность изучается как целостный объект, с последующим обоснованием МДУ для самой смеси или комплекса соединений [154-156; 220].

Наряду с этим отсутствуют стандартизированные модели, имитирующие длительную низкодозовую экспозицию у растущего организма, что затрудняет получение BMDL, адекватного для расчёта допустимой суточной дозы для детей.

Таким образом, анализ литературы и нормативных документов свидетельствует о высокой степени изученности отдельных компонентов, а также вопроса влияния контаминантов на здоровье (физиология питания, токсикология отдельных веществ, методы анализа) при явной недостаточности комплексных методологических решений, адекватных реальным условиям экспозиции (комбинированное воздействие) и повышенной уязвимости целевой группы (дети раннего возраста). Настоящее исследование направлено на преодоление этих пробелов путём разработки системы критериев для выбора приоритетных контаминантов (включая их комплексы) и научного обоснования для них гигиенических нормативов на базе современных принципов аналитической токсикологии и оценки риска здоровью.

Цель исследования: научное обоснование по критериям риска здоровью допустимого содержания N-нитрозоаминов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста.

Достижение поставленной цели осуществлялось путём решения следующих задач:

1. Провести анализ проблемы оценки воздействия химических веществ и формирования риска здоровью при потреблении пищевых продуктов, предназначенных для питания детей раннего возраста.

2. Дополнить критериями для совершенствования методических подходов к идентификации потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевой продукции, и выявить приоритетные компоненты химического загрязнения мясных консервов, предназначенных для питания детей раннего возраста.

3. Обосновать допустимую суточную дозу комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах для детского питания, как приоритетных потенциально опасных химических веществ по критериям допустимого риска здоровью с использованием количественных параметров зависимости «экспозиция – ответ» по результатам модельного эксперимента.

4. Осуществить количественную оценку риска для здоровья детей раннего возраста в Российской Федерации и Социалистической Республике Вьетнам, связанного с потреблением мясных консервов, содержащих комплекс устойчиво присутствующих N-нитрозоаминов, с использованием установленных параметров и разработать рекомендации по управлению данным риском.

5. Научно обосновать предложения к нормированию комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах для детей раннего возраста, по критериям допустимого риска для здоровья.

Научная новизна работы

- Дополнены критерии выбора приоритетных потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах, за счёт введения интегральной оценки опасности, которая учитывает степень их токсичности и вероятные пути поступления, и шкалы для категорирования;

- Установлено, что в соответствии с разработанной системой категорирования N-нитрозоамины, присутствующие в мясных консервах, предназначенных для детей раннего возраста, относятся к приоритетным веществам для оценки риска здоровью населения;

- По результатам модельного эксперимента, имитирующего условия реального поступления комплекса N-нитрозоаминов, установлена ДСД, получены параметры для количественной оценки связанного с ними неканцерогенного риска (включая коэффициенты зависимости «экспозиция–ответ»);

- Доказано, что неканцерогенные эффекты (нарушение функции печени), обусловленные комплексом N-нитрозоаминов, развиваются на более ранних сроках и при более низких уровнях экспозиции, чем канцерогенные;

- Показано, что содержание комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах, формирует настораживающий уровень неканцерогенного риска у детей раннего возраста в России, тогда как во Вьетнаме уровень этого риска является допустимым (приемлемым) вследствие меньшего потребления данной продукции;

- Обоснованы по критериям допустимого риска здоровью и верифицированы с применением эволюционного моделирования МДУ содержания комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в научном обосновании дополнительных критериев к установлению приоритетных непреднамеренно присутствующих потенциально опасных химических контаминантов в пищевых продуктах для оценки риска для здоровья населения. Разработана и апробирована система критериев для идентификации приоритетных загрязнителей и установлены количественные параметры зависимости «экспозиция-ответ» для группы N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах, что расширяет фундаментальные знания о механизмах и последствиях их неканцерогенного действия на организм и развивает теорию комплексной оценки рисков для детей раннего возраста. Показана ключевая роль национальных особенностей питания в дифференциации уровней риска для детского населения. Полученные результаты развивают теоретические основы для совершенствования системы гигиенического нормирования.

Практическая значимость. Научно обоснованный максимально допустимый уровень содержания комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах для питания детей раннего возраста обеспечивает прямую методологическую основу для совершенствования порядка выявления и идентификации потенциально опасных химических контаминантов в пищевой продукции, а также для установления и обоснования гигиенических нормативов безопасности на основе оценки риска. Это формирует научно-методическую базу для разработки и актуализации требований в области пищевой безопасности, усиления контрольно-надзорных мероприятий и, как следствие, снижения популяционного риска для

здоровья детей, что ведёт к повышению уровня санитарно-эпидемиологического благополучия наиболее уязвимой группы потребителей.

Методология и методы исследования

Методология исследования включает: системный обзор, методы выбора потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических загрязнителей, математическое моделирование зависимости «экспозиция-эффект (ответ)», экспериментальные методы (на модели лабораторных животных), современные медико-биологические и статистические методы получения и обработки информации, методы количественной и полуквантитативной оценки риска здоровью детей раннего возраста с использованием методологии ЕЭК.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Дополненные критерии в рамках совершенствования методических подходов к идентификации приоритетных непреднамеренно присутствующих контаминантов в пищевых продуктах представляют собой научно обоснованный инструмент, позволяющий категорировать их опасность и устанавливать приоритетность для оценки риска здоровью и последующего гигиенического нормирования.

2. Допустимая суточная доза и параметры зависимости «доза-эффект (ответ)» для комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах для детей раннего возраста, установленные на основе моделирования в эксперименте условий реального поступления, позволяют количественно оценивать неканцерогенный риск для здоровья населения.

3. Проведенная оценка риска здоровью, обусловленного поступлением комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах для детей раннего возраста, с применением установленной ДСД и параметров для оценки риска здоровью позволила установить различия в формировании риска здоровью в условиях экспозиции в Российской Федерации и Социалистической Республике Вьетнам.

Степень достоверности и апробация результатов.

Диссертационное исследование выполнено в рамках научно-исследовательской работы (номер государственного учёта НИР АААА-А19-119060390096-4) в соответствии с планом основных мероприятий ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» на 2019 год.

Обоснованность ключевых положений, выводов и рекомендаций, представленных в данном исследовании, обеспечено всесторонним анализом информации по изучаемой проблеме. Достоверность данных определена использованием открытых, проверяемых и релевантных источников, полученных в результате аналитического обобщения. В работе применён комплекс общепризнанных методов сбора и обработки информации. Строгое соответствие между дизайном исследования, методами анализа и интерпретацией результатов, а также применение стандартных методов гигиенического анализа, дополненных элементами математического моделирования, обеспечивает объективность полученных результатов и сформулированных выводов.

Обеспечение достоверности полученных результатов и обоснованности сформулированных выводов достигнуто с использованием репрезентативной выборки (90 крыс линии Вистар), что минимизировало вероятность статистических погрешностей. Для установления связи «доза N-нитрозоаминов – эффект» проведено качественное и количественное определение содержания их в мясных консервах для детей раннего возраста с использованием стандартизованных химико-аналитических методов (всего 198 исследований); анализ биохимических параметров крови (активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, гамма-глутамилтрансферазы, щелочной фосфатазы, концентрация общего билирубина – всего 300 определений); гистологическое исследование тканей печени (всего 18 образцов микрофотографий). Использование современных статистических методов обработки данных – тест Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и непараметрические

критерии (Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна), регрессионный анализ – обеспечило объективную оценку статистической значимости выявленных различий и связей. Надежность результатов обеспечена соответствием методик исследования общепринятым стандартам и апробированными протоколами (ГОСТ, OECD, GLP). Использование в ходе статистической обработки массивов информации вычислительных программ статистического анализа (Statistica 10 и Microsoft Excel 2010) позволило автоматизировать процесс обработки данных, тем самым достигнута минимизация влияния субъективных факторов и повышена точность вычислений.

Основные положения и результаты исследований доложены и обсуждены на научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» (Пермь, 2018); VIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей» (Пермь, 2018); IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей» (Пермь, 2019); Всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых учёных и специалистов Роспотребнадзора с международным участием «Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения» (Пермь, 2019); 20-ой Международной междисциплинарной научной ГеоКонференции – SGEM (Болгария, 2020); X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания» (Пермь, 2020); Международной научной конференции по контролю качества пищевых продуктов – 2022 (Ханой, 2022); XIII Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Анализ риска здоровью – 2023. Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2023» (Пермь, 2023); Международной научной конференции по контролю качества пищевых продуктов – 2024 (Ханой, 2024); XIV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Анализ риска здоровью – 2024» (Пермь, 2024).

Работа апробирована на расширенном заседании отдела анализа риска здоровью, отдела биохимических и цитогенетических методов диагностики, отдела иммунобиологических методов диагностики, отдела математического моделирования систем и процессов Федерального бюджетного учреждения науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (протокол № 1 от 09.02.2026 года).

Внедрение результатов исследования. Материалы работы использованы при разработке Методических рекомендаций федерального уровня «Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции» (МР 1.2.0228-20 от 24.12.2020) и Методических указаний по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей и биологических агентов в пищевой продукции на основе оценки риска для здоровья человека (утв. Евразийской экономической комиссией 26.02.2020).

Результаты диссертационного исследования внедрены в деятельность Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю при планировании и проведении контрольно-надзорной деятельности в рамках выполнения основных полномочий (акт внедрения от 16.10.2025 г.); использованы в рамках реализации научно-исследовательских программ Национального института по контролю качества пищевых продуктов (National Institute for Food Control, Ханой, Вьетнам) (акт внедрения от 25.06.2025).

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе для студентов по профильным гигиеническим дисциплинам специальности «медико-профилактическое дело» ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России (акт внедрения от 20.11.2025 г.).

Публикации. По результатам проведённых исследований опубликовано 14 научных работ, включая 7 статей в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования России для публикации основных научных результатов диссертаций, и входящих в международную реферативную базу данных Scopus. Результаты исследования представлены в 1 монографии и 1 патенте на промышленный образец РФ.

Личный вклад автора. Автором сформулированы цель и задачи, разработана методология и дизайн исследования. В рамках работы осуществлены: планирование и проведение эксперимента на лабораторных животных, включая отбор биологических образцов и мониторинг биохимических показателей; статистическая обработка и интерпретация данных о динамике биохимических маркеров; анализ сведений о содержании химических контаминантов в мясных консервах для питания детей раннего возраста с последующим определением N-нитрозоаминов в качестве приоритетной группы соединений; установление количественных параметров оценки риска для данной группы, в том числе моделирование зависимостей «доза–эффект», и расчёт отправных точек для обоснования допустимых суточных доз; проведение сравнительной оценки риска для здоровья с использованием установленных параметров; научное обоснование максимально допустимого уровня содержания комплекса N-нитрозоаминов в исследуемой продукции; верификация результатов на соответствие критериям безопасности.

Личный вклад автора в организацию и выполнение исследований составляет 85 %, в обобщение и анализ материалов 90 %.

Объём и структура диссертации. Диссертационная работа изложена на 134 страницах машинописного текста, содержит 8 таблиц, 7 рисунков. Состоит из

введения, аналитического обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследований, 5 глав собственных исследований, выводов, списка литературы, 6 приложений. Список литературы включает 222 источника, в том числе 114 – на русском языке и 108 – на английском языке.

ГЛАВА 1 АНАЛИЗ ПРОБЛЕМЫ УСТАНОВЛЕНИЯ ВОЗДЕЙСТВИЯ И ОЦЕНКИ РИСКА ЗДОРОВЬЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ, ПРЕДНАЗНАЧЕННЫХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

1.1. Питание детей раннего возраста как фактор формирования долгосрочного здоровья: особенности физиологии, значение мясного прикорма

Первые 1000 дней жизни человека играют ключевую роль в определении всей оставшейся жизни [113, 166]. В первые 3 года развития ребёнка чрезвычайно важно обеспечить для него полноценное и безопасное питание, поскольку в раннем возрасте, закладываются предпосылки к развитию ряда распространенных неинфекционных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, а также патологий пищеварительного тракта [15, 98, 166]. Одной из причин, способствующих развитию заболеваний в раннем возрасте, является морфофункциональная незрелость органов и систем, которая проявляется в виде слаборазвитой эластической и мышечной ткани желудка, низкой секреторной функцией железистой ткани, выделяющей малое количество пищеварительных соков с низким содержанием ферментов [31, 33, 107, 142, 145, 198]. Пища является единственным источником, необходимым для построения, развития и функционирования всех органов и систем детского организма [9, 13, 98, 150]. Поступающие в организм пищевые вещества включаются во все процессы метаболизма [19]. С ростом и развитием ребёнка грудное вскармливание к концу первого года жизни практически неспособно полноценно восполнять все необходимые питательные вещества растущего организма и наряду с молоком ребёнок должен получать уже значительное количество концентрированной пищи, включая фрукты, овощи и животный белок [106, 130, 134, 179, 207].

Введение прикорма также связано с потребностью в дополнительных источниках железа и цинка во втором полугодии жизни, когда запасы, накопленные в пренатальном периоде, истощаются [129, 139, 156]. Мясо является одним из самых важных и значительных дополнительных источников этих нутриентов, поскольку содержит гемовое железо и цинк в биодоступной форме, легко усваиваемой организмом ребёнка [77, 211, 222]. Кроме того, с мясным прикормом в организм поступает значительное количество высококачественного белка животного происхождения, а также других макро- и микронутриентов, необходимых для роста и развития [75, 141-143]. Согласно Европейскому агентству по безопасности продуктов питания [155, 156] раннее введение мяса в рацион детей рекомендуется, в том числе национальными диетическими руководствами [39, 72, 89], как эффективная стратегия для профилактики дефицита железа и обеспечения адекватного поступления цинка [129, 139, 178, 184, 222].

Согласно нормам физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, утвержденным Руководителем Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю. Поповой, рекомендуемая в суточном рационе доля белков животного происхождения от общего количества белков, должна составлять около 60-70 % [40]. Однако с введением мясного прикорма увеличивается нагрузка на пищеварительную систему ребёнка, что требует адекватного подхода к выбору прикорма из мяса в зависимости от возраста ребёнка [13, 132, 200, 219]. Современные способы производства детского питания позволили изменить взгляды на возраст введения мясного прикорма и на то, с каких видов мяса его лучше начинать. В настоящее время в зависимости от степени измельчения мяса выделяют три вида мясных пюре для детей: гомогенизированные, мелкоизмельчённые и крупноизмельчённые. Благодаря гомогенизации мясного продукта в детском питании прикорм становится легче

усваиваемым, снижает нагрузку на пищеварительную систему ребёнка. По этим причинам гомогенизированные мясные продукты прикорма вводятся в рацион детей, начиная с шестимесячного возраста [77, 100, 132, 143].

Для обеспечения сбалансированного по своему составу мясного прикорма рекомендуется использовать мясные консервы для детей раннего возраста, изготовленные на специализированном производстве [69, 83]. Так, авторы Е.А. Пырьева и др. [70] поддерживают мнение, что включение в рацион питания детей раннего возраста специализированных продуктов детского питания промышленного производства сформирует правильное пищевое поведение, а также обеспечит детское население высококачественными мясными блюдами, которые способствуют разнообразию вкусовых предпочтений и формированию рациона «здорового питания».

Пищевые продукты промышленного производства, предназначенные для питания детей раннего возраста, должны соответствовать санитарно-гигиеническим показателям, отраженным в стандартах безопасности [84], что является преимуществом по сравнению с пищевыми продуктами, приготовленными в домашних условиях [36, 71]. Так, в работах В.А. Тутельяна, С.А. Хотимченко, А.Д. Ануфриевой отмечено, что от 70 до 100% загрязнителей окружающей среды химической природы могут попадать во внутреннюю среду организма человека через пищевые продукты [1, 102, 104, 110]. Вместе с тем, согласно исследованиям Р.А. Файзуллиной и др. [106], в последние годы появляется всё больше данных, свидетельствующих о недостатках продуктов и блюд прикорма домашнего приготовления, в том числе связанных с содержанием в них различных контаминантов химической природы [63, 105]. Это может привести к развитию алиментарно-зависимых заболеваний, что вызывает опасения, поскольку, дети особенно подвержены риску для здоровья, связанного с действием токсикантов. Их врожденные системы детоксикации незрелы и функционируют не в полном объеме. Так, например, детоксикационная функция печени в течение первых 3-х лет функционально незрела [13, 23]. Тем самым,

дети раннего возраста наиболее уязвимы в отношении загрязняющих веществ, которые могут присутствовать в пищевых продуктах, чем взрослые из-за физиологических особенностей. Воздействие потенциально токсичных веществ особенно опасно из-за более высокого потребления пищи детьми раннего возраста (на 1 килограмм массы тела (кг/мг)). Они имеют более высокий уровень метаболизма по отношению к взрослым, что способствует большей чувствительности к токсинам [50, 77, 159, 161, 164, 193]. Значимость данной проблемы подчеркивается растущим пониманием того, что характер питания, сформированный в раннем возрасте, оказывает долгосрочное влияние и может детерминировать риск развития ряда хронических заболеваний у взрослых [152].

1.2. Непреднамеренные химические загрязнители пищевых продуктов, как фактор риска для наиболее чувствительных групп населения

Несмотря на все неоспоримые преимущества прикорма промышленного производства, включая контроль за содержанием в них опасных химических веществ, существует множество соединений, которые могут непреднамеренно присутствовать в пищевых продуктах в низких концентрациях и при этом оказывать свое негативное действие на организм растущего ребёнка [4, 21, 24, 87, 137]. Благодаря постоянному развитию аналитических методов и технологий тестирования [55] в соответствии с положениями государственной стратегии, предусматривающей создание и совершенствование методов анализа новых контаминантов химической и биологической природы, создающих риск жизни и здоровью человека, а также жизни и здоровью будущих поколений; обновлению библиотек масс-спектров, совершенствуется идентификация химических веществ в пищевых продуктах, в том числе неохваченных техническими регламентами,

включая специализированное детское питание. При этом часть из этих соединений может относиться к естественным компонентам, характерным для пищевого продукта, например цинк, селен и др., а другая часть – к непреднамеренно присутствующим веществам, которые представляют потенциальную опасность для здоровья человека [11, 39, 109, 128, 136, 138, 199].

Так, например, в исследовании В. Du et. al. и W. Wang установлено, что в детском питании, реализуемом в Китае, могут присутствовать токсичные соединения, такие как синтетические фенольные антиоксиданты, включая новые, ранее неизученные СФА, присутствие которых обусловлено миграцией из упаковки [124, 195]. Исследования на животных продемонстрировали токсичность высоких доз СФА, способную вызвать повреждение ДНК, мутации и развитие раковых опухолей. Учитывая, что биосфера обладает универсальным набором генетических кодов, организм человека и животных демонстрирует значительное сходство в ключевых биологических процессах, включая механизмы обратной связи, сигнальные пути и биохимические реакции. Это обусловлено эволюционной консервативностью многих молекулярных и физиологических систем, что подтверждается данными сравнительной геномики, биохимии и физиологии [174, 204]. Следовательно, вред, причиняемый СФА животным, может также представлять угрозу для здоровья человека. Другие исследователи высказывали опасения в отношении здоровья детей в связи с наличием в детском питании различных микотоксинов, в том числе, тех, на которые не введены ограничения по их содержанию в этих продуктах [131, 157, 158, 185, 202]. Микотоксины представляют собой вторичные метаболиты, которые считаются одним из наиболее значимых загрязнителей пищевых продуктов [160].

Приоритетными микотоксинами являются афлатоксины, охратоксин А, патулин, фумонизины, зеараленон и трихотецены, которые продуцируются видами родов *Aspergillus*, *Penicillium* и *Fusarium* [131, 188]. Однако среди микотоксинов могут встречаться и эмерджентные микотоксины, такие как

тенуазоновая кислота, тентоксин, альтерналиол, которые способны оказывать негативное влияние на здоровье человека [99, 157, 158, 180, 185, 210]. Так в исследовании Н. Yekeler et. al. показано, что у мышей, получавших 100 мг/кг/день перорально тенуазоновою кислоту в течение 10 месяцев, развились предраковые поражения слизистой оболочки пищевода [123, 169].

Исследования, проведённые в Тайвани в отношении содержания химических примесей в детском питании, показали наличие глицидиловых эфиров и эфиров 3-монохлорпропандиола (3-MCPD), которые являются технологическими загрязнителями, встречающимися в рафинированных пищевых маслах, которые часто добавляются в детское питание в этой стране [189]. По данным Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority (EFSA)), установлено, что при введении 3-MCPD в хроническом эксперименте увеличивается частота опухолей в различных тканях крыс и мышей [194]. М. Nobile et. al. [194] в своём исследовании показали наличие в пищевых продуктах для детского питания метилпарабена и пропилпарабена, а также 4-гидроксibenзойной кислоты, основного метаболита парабенов. Парабены, по мнению V. Asnani и R.J. Verma [126], способны оказывать гепатотоксическое действие на организм.

Исследованиями ряда авторов показано, что в пищевых продуктах, включая детское питание, идентифицируются различные N-нитрозоамины, такие как N-нитрозодиметиламин, N-нитрозодиэтиламин, N-нитрозодибутиламин, N-нитрозодипропиламин, N-нитрозометилэтиламин и др. [21, 22, 24, 89, 91, 125, 163, 172, 173, 201, 221]. N-нитрозоамины могут обнаруживаться в качестве примесей в обработанных пищевых продуктах как непреднамеренные побочные продукты приготовления и обработки [122, 151]. N-нитрозоамины образуются в результате реакции между нитритами и определёнными вторичными и третичными аминами [6, 14, 111, 112, 189]. N-нитрозоамины и/или их предшественники могут быть обнаружены в некоторых продуктах, например, в обработанном мясе, рыбе и сыре [61, 121, 151, 181]. Ряд N-нитрозоаминов, такие как N-НДМА и N-НДЭА,

классифицированы Международным агентством по изучению рака (IARC) [176] как вероятные канцерогены для человека (группа 2A). В связи с этим данные соединения внесены в технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» [96, 98], в том числе в отношении продуктов для детского питания. Однако, N-НДБА, N-НДПА, N-МЭНА по классификации МАИР подпадает под группу B2, что указывает на возможную канцерогенность соединений.

Потребление пищевых продуктов, содержащих N-нитрозоамины, увеличивает вероятность развития заболеваний печени [54, 153, 186, 192, 203]. Так, например, однократное введение НДПА в дозе 480 мг/кг массы тела у крыс приводило к развитию выраженного некроза печени. Экспериментальные исследования на лабораторных животных показали, что N-МЭНА и N-НДБА обладают выраженной гепатотропностью, реализуемой за счёт их метаболической активации в печени с образованием алкилирующих метаболитов [176, 186, 212]. При однократном введении данных соединений в дозах порядка 1–20 мг/кг массы тела регистрировались дистрофические изменения и очаговый некроз гепатоцитов, что свидетельствует о выраженном неканцерогенном токсическом действии. Продолжительное воздействие N-нитрозоаминов, включая N-МЭНА и N-НДБА, при поступлении с пищей или питьевой водой в субтоксических дозах сопровождалось развитием гепатоцеллюлярных аденом и карцином, что подтверждает их канцерогенный потенциал и однонаправленное поражающее действие на печень при остром и хроническом воздействии [24, 155, 156, 186, 189].

Согласно заключению Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (EFSA) за 2023 год [155] в отношении результатов оценки рисков, связанных с присутствием N-нитрозоаминов в пищевых продуктах, установлено, что воздействие данных соединений способствует повышению активности ключевых ферментов печени в крови, включая аспартатаминотрансферазу, аланинаминотрансферазу и гамма-глутамилтрансферазу. Увеличение активности

указанных ферментов рассматривается как индикатор гепатотоксического эффекта [182, 183, 196]. В отчёте EFSA приведены данные исследования A. Roszczenko et al. [205], проанализированные в обзоре ATSDR [120], в котором продемонстрировано, что пероральное введение N-НДМА и N-НДЭА крысам линии Wistar с питьевой водой вызывало статистически значимое повышение уровня биохимических маркеров повреждения печени. В рамках данного исследования определён уровень минимальной действующей дозы (Lowest Observed Adverse Effect Level, LOAEL), составляющий в 0,002 мг/кг массы тела в сутки. Следует отметить, что повышенные уровни ферментов ГГТ, АЛТ и АСТ являются важными прогностическими маркерами развития патологий печени и могут свидетельствовать о наличии гепатотоксического повреждения [181, 196, 213, 214]. Необходимость оценки биомаркеров гепатотоксичности подчёркивается в исследованиях, посвящённых долгосрочным последствиям воздействия N-нитрозоаминов. Например, в обзоре С.С. Abnet [117] указано, что хроническое их воздействие может приводить не только к острым гепатотоксическим эффектам, но и к развитию хронических заболеваний печени, включая фиброз и цирроз [117]. Следовательно, мониторинг биомаркеров гепатотоксичности является важным элементом профилактики и ранней диагностики заболеваний печени, связанных с воздействием нитрозоаминов.

Несмотря на то, что основное внимание в научных исследованиях традиционно уделялось N-НДМА и N-НДЭА как наиболее токсичным представителям группы нитрозоаминов, в последние годы наблюдается расширение области исследований в сторону изучения других нитрозосоединений, обнаруживаемых в пищевых продуктах, в том числе для прикорма для детей [146, 155, 193]. Так, в современных исследованиях выявляют принципиальные различия между традиционными подходами токсикологической оценки и исследованиями, ориентированными на реальные условия поступления нитрозоаминов. В объектах среды обитания, в том числе и пищевых продуктах, наблюдается устойчивая коэкзистенция различных N-нитрозоаминов (N-НДМА,

N-НДЭА, N-НДБА, N-НДПА, N-МЭНА и др.), формирующая сложные многокомпонентные смеси. Данный факт обуславливает, помимо существующих методов анализа риска, основанных на изучении изолированных соединений, рассмотрение возможных межмолекулярных взаимодействий [140, 167]. Согласно методологическому анализу S. Wang et al. [140], современная токсикологическая парадигма демонстрирует системную ограниченность. Так, 92 % исследований сосредоточены на однокомпонентном воздействии в искусственно завышенных концентрациях, тогда как реальное химическое окружение представляет собой комплекс соединений. Особую научную и практическую значимость имеет обнаруженный феномен синергизма при низких дозах, что привело к изменению стратегий регулирования N-нитрозоаминов в сторону политики «нулевой терпимости», характеризующейся акцентом на всесторонней оценке рисков и внедрении строгих мер контроля [153].

Учитывая, что пищевые продукты, в том числе предназначенные для детского питания, могут содержать непреднамеренно присутствующие химические контаминанты, особенно обладающие однонаправленным действием, возникает необходимость в определении приоритетных веществ для проведения последующей оценки риска для здоровья населения, в первую очередь, для уязвимых групп, таких как дети [94]. В случае выявления недопустимых (неприемлемых) рисков для здоровья требуется установление гигиенических нормативов их содержания в пищевой продукции.

На международном уровне основы регулирования качества пищевых продуктов заложены в Резолюции Генеральной Ассамблеи ООН № 39/248, которая обязывает государства-члены разрабатывать системы стандартизации и популяризировать нормативы безопасности в обществе [8]. Важным шагом в этом направлении стало принятие Комиссией Codex Alimentarius в 2019 году Руководства по анализу риска для здоровья, связанного с идентификацией ненормируемых контаминантов в пищевых продуктах [171]. Вместе с тем, в 2021 году Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А.Ю.

Поповой утверждены методические рекомендации, регламентирующие порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических контаминантов в пищевой продукции [66].

Вместе с тем, существующие методические документы (как международные, так и национальные) не содержат формализованной процедуры установления приоритетных идентифицированных контаминантов с целью последующей оценки риска и, при необходимости, обоснования гигиенических нормативов. Это приводит к методологическому пробелу между этапами обнаружения вещества и принятия решения о необходимости и очередности его углублённого исследования и регулирования. Отсутствие единых алгоритмов ранжирования по степени потенциальной опасности вещества, основанных на комплексной оценке токсикологической опасности и вероятности экспозиции, в особенности для детского населения, может осложнять эффективное планирование и распределение ресурсов контрольно-надзорной деятельности и научных исследований, а также затруднять своевременное фокусирование на наиболее актуальных для здоровья населения угрозах.

1.3. Современные принципы гигиенического нормирования непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции

Процедуру оценки рисков для здоровья населения, как неотъемлемую часть гигиенического нормирования, можно условно разделить на два этапа. Первый этап включает оценку угрозы, которая направлена на определение вероятности возникновения негативных последствий для здоровья при определённом уровне воздействия химического вещества. Второй этап предполагает оценку степени

воздействия, целью которой является отнесение индивида или группы населения к определённой категории риска в зависимости от экспозиционных нагрузок и вероятности развития неблагоприятных последствий [117]. Принципы, лежащие в основе обоих этапов оценки риска, в современной практике стремятся к унифицированному применению. Это касается, в частности, подходов к оценке зависимости «доза – ответ» для канцерогенных и неканцерогенных эффектов при низких уровнях воздействия, что продиктовано научной логикой и задачами управления риском [86]. Данная тенденция находит отражение в результатах международных совместных проектов, выполненных российскими и вьетнамскими специалистами [91].

При этом если в результате оценки устанавливается неприемлемый (недопустимый) уровень риска для здоровья населения, связанный с потреблением пищевых продуктов, содержащих непреднамеренные химические контаминанты, возникает необходимость в установлении максимально допустимых уровней (МДУ) содержания данных веществ в конкретных пищевых продуктах [38].

Установление гигиенических нормативов и контроль за их соблюдением являются ключевыми элементами обеспечения безопасности пищевой продукции [38]. Процесс определения МДУ содержания вредных веществ должен основываться на фундаментальных принципах гигиенического нормирования, среди которых ведущую роль играет приоритет медико-биологических показателей над техническими возможностями [79-81, 117]. Данный принцип предполагает, что при установлении стандартов вредного воздействия учитываются исключительно особенности влияния вещества на организм человека, что подчёркивает ведущую роль медико-биологического аспекта в процессе гигиенического нормирования.

Однако традиционная практика гигиенического нормирования, ориентированная на установление МДУ для отдельных химических веществ, всё чаще сталкивается с вызовами, обусловленными реальными условиями

потребления пищевой продукции. В частности, в ряде пищевых продуктов нередко выявляется устойчивая коэкзистенция нескольких химических соединений, например, различные N-нитрозоамины, формирующие сложную многокомпонентную смесь [133, 155, 162, 169].

Эмпирические данные свидетельствуют о том, что токсикологическая оценка таких смесей на основе принципа изолированного действия компонентов приводит к систематическому занижению рисков для здоровья. Так, в исследовании Н.-У. Wang et al. показано, что комплекс соединений N-НДМА, N-НДЭА, N-МЭНА в пропорциях, характерных для реального загрязнения, вызывает синергетический генотоксический эффект даже в концентрациях, не превышающих пороговые значения, установленные в рамках традиционных токсикологических оценок для каждого соединения в отдельности [167]. Авторы воспроизвели смесь в пропорциях, характерных для реального загрязнения, и продемонстрировали, что её воздействие в низких, экологически релевантных дозах, приводит к эффектам, не предполагаемым при оценке отдельных веществ, включая синергизм мутагенных эффектов, индукцию комплексного генотоксического ответа и проявление канцерогенного эффекта, выраженного в злокачественной трансформации клеток *in vitro*. Ключевой вывод данного исследования заключается в том, что совокупная опасность для здоровья от воздействия смеси N-нитрозоаминов качественно и количественно превосходит тот уровень опасности, который прогнозируется на основе оценки каждого её компонента по отдельности.

Согласно этому подходу, целесообразно обосновывать гигиенический норматив для устойчиво присутствующих в пищевых продуктах комплексов химических соединений с однонаправленным токсическим действием. Такой подход позволяет более корректно оценить риск здоровью от совместного присутствия контаминантов в продукте, что является важным шагом для совершенствования системы профилактики негативного воздействия на здоровье.

В этой связи, отсутствие унифицированного механизма для оценки и нормирования комплексного воздействия группы химически родственных соединений создаёт серьёзный пробел в системе обеспечения безопасности детского питания.

Следует отметить, что современный подход к установлению гигиенических нормативов содержания химических веществ в пищевой продукции базируется на научно обоснованной оценке риска здоровью, а не на технической или экономической целесообразности. В соответствии с международными и национальными методологическими документами ключевым условием обоснования безопасного уровня воздействия является достижение приемлемого уровня риска, определяемого исключительно на основании медико-биологических критериев [10, 154, 156].

Центральным элементом этого процесса выступает количественная характеристика зависимости «доза-ответ», основанная на чувствительных и прогностически значимых биомаркерах эффекта. При выборе пороговых значений и отправных точек для гигиенического нормирования приоритет отдаётся наиболее чувствительному неканцерогенному эффекту, если он проявляется при более низких уровнях экспозиции по сравнению с канцерогенным ответом. Такой подход обеспечивает дополнительную степень защищённости, что особенно важно для чувствительных групп населения. Для повышения точности и воспроизводимости результатов рекомендуется использовать современные статистические и математические методы, в частности, подход Benchmark Dose (BMD) и его нижнюю границу (BMDL), как более надёжную альтернативу традиционным величинам NOAEL/LOAEL. Метод BMD позволяет использовать все экспериментальные данные, а не только один уровень дозы, и минимизирует влияние дизайна исследования на итоговую оценку [43]. Особое внимание уделяется длительности эксперимента и реалистичности сценария экспозиции: предпочтительны хронические или субхронические исследования, имитирующие реальные условия потребления, включая использование инбредных линий

животных для снижения вариабельности ответа и моделирование многокомпонентного воздействия при наличии данных о коэкзистенции веществ.

Для обоснования гигиенических нормативов содержания непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевых продуктах необходимо располагать адекватной и достаточной информацией о связанных с ними рисках для здоровья человека [43, 108, 165]. В настоящее время в мире накоплен значительный объём данных о токсичности различных веществ [119], что в ряде случаев делает проведение всеобъемлющих токсикологических исследований нецелесообразным. Однако, если информация о предыдущих исследованиях отсутствует или ограничена (например, изучались только канцерогенные эффекты вещества, а неканцерогенные воздействия остались неисследованными), возникает необходимость в проведении дополнительных токсикологических исследований [54].

Ключевым фактором в современной токсикологии является выбор адекватной биологической модели, определяющим достоверность, воспроизводимость и прогностическую ценность экспериментальных данных. Среди лабораторных видов животных крысы признаны одной из наиболее адекватных моделей для оценки токсичности химических веществ, благодаря сочетанию биологического сходства с человеком и практических преимуществ [7, 144, 147]. Особое значение имеет высокая степень гомологии структуры и функций печени крыс и человека, что обеспечивает сопоставимость метаболических путей токсикантов и повышает обоснованность экстраполяции результатов на человека [35, 64, 88, 90, 116]. Широкое применение крыс в токсикологических исследованиях подтверждается обширной научной базой, наличием отработанных методических протоколов и возможностью сопоставления полученных данных с результатами других исследований, что усиливает надёжность выводов [51, 56, 78, 82]. Наконец, крысы обладают достаточными размерами для выполнения стандартных экспериментальных процедур (включая многократный забор крови и введение веществ), а также

относительно низкой стоимостью содержания и разведения, что делает их оптимальным объектом для проведения длительных и масштабных токсикологических исследований.

Таким образом, анализ проблемы установления воздействия и оценки риска здоровью при потреблении пищевых продуктов для детей раннего возраста свидетельствует, что физиологические особенности детей раннего возраста определяют их повышенную чувствительность к токсическим воздействиям, а введение прикорма создаёт потенциальные пути экспозиции к химическим загрязнителям; продукты промышленного производства, несмотря на строгий контроль, могут содержать непреднамеренно присутствующие химические вещества и их комплексы, поступление которых в организм сопряжено с формированием риска для здоровья; существующие подходы к гигиеническому нормированию и оценке риска, ориентированные преимущественно на отдельные вещества, могут характеризоваться ограниченностью при учёте реальных сценариев комбинированного воздействия. Отсутствие унифицированных критериев для установления приоритетности таких контаминантов, а также недостаток токсикологических данных для установления количественных зависимостей «доза-ответ», определяют необходимость совершенствования методологической базы в области безопасности детского питания.

Вышесказанное обосновывает актуальность исследований, направленных на разработку системы критериев для выбора приоритетных непреднамеренно присутствующих химических веществ, включая отдельные соединения и их устойчивые комплексы, и научного обоснования для них гигиенических нормативов на основе современных принципов оценки риска для здоровья.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЁМ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных исследовательских задач применён комплексный подход, включающий гигиенические, социологические (анкетирование), экспериментальные, лабораторные и статистические методы сбора и анализа информации.

Объект исследования – N-нитрозоамины, присутствующие в мясных консервах, предназначенных для питания детей от 6 месяцев до 3-х лет, как приоритетные непреднамеренно присутствующие контаминанты химической природы, содержащиеся в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста.

Предмет исследования – вероятные маркеры эффекта (биохимические показатели функции печени); параметры зависимости «экспозиция – эффект (ответ)» в отношении развития неканцерогенных эффектов при поступлении в организм N-нитрозоаминов; реперный уровень содержания приоритетных N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для питания детей от 6 месяцев до 3-х лет; уровни риска здоровью, формируемые при поступлении приоритетных N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для питания детей от 6 месяцев до 3-х лет в количествах, соответствующих максимально допустимым уровням.

Для определения приоритетных непреднамеренно присутствующих химических контаминантов в мясных консервах применена методика, основанная на МР 1.2.0228–20 «Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции» [66]. В дополнение к указанной методике разработаны и апробированы подходы к оценке потенциальной опасности химических веществ в пищевых продуктах [60].

В качестве материала для исследований использовали образцы мясных консервов, предназначенных для питания детей раннего возраста, закупленные в розничных торговых сетях России. В общей сложности проанализировано 40 образцов, представляющих 5 различных торговых марок. Для определения непреднамеренно присутствующих химических контаминантов проанализирован образец мясных консервов для питания детей с месячного возраста. Для определения максимального и минимального содержания N-нитрозоаминов в исследуемых пищевых продуктах для модельного эксперимента проанализировано 5 образцов. Для сравнительной оценки риска для здоровья проведён анализ образцов аналогичной продукции, реализуемой на территории Социалистической Республики Вьетнам (14 образцов, 1 торговая марка). Качественное и количественное содержание непреднамеренно присутствующих химических контаминантов в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста проведено совместно с отделом химико-аналитических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. отделом д-р. биол. наук, доцент Нурисламова Т.В.) методом газовой хроматографии с масс-спектрометрией (ГХ-МС). Количественное определение N-нитрозоаминов в мясных консервах проводилось с использованием методики в соответствии с методическими указаниями МУК 4.1.3588–19, которая обеспечивает возможность их обнаружения и измерения в диапазоне концентраций от 0,0002 до 0,0016 мг/кг[48].

Для обоснования допустимой суточной дозы N-нитрозоаминов по критериям допустимого риска здоровью с использованием количественных параметров зависимости «экспозиция-эффект» разработан и реализован 28-дневный модельный эксперимент *in vivo*, имитирующий условия реального поступления комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста.

Для проведения экспериментального исследования отобраны образцы мясных консервов, предназначенных для питания детей раннего возраста, характеризующиеся минимальным и максимальным содержанием обнаруженных N-нитрозоаминов (всего 25 образцов).

Для проведения гигиенической оценки воздействия химических веществ, содержащихся в мясных консервах для детского питания, использовано 90 лабораторных животных линии Вистар. Проведение модельного экспериментального исследования одобрено локальным Этическим комитетом ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (протокол заседания № 2 от 20.02.2018). Эксперимент, имитирующий условия реального поступления комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах для питания детей раннего возраста, проведён на базе токсикологической лаборатории (зав. отделением Голдырев В.Ю.) испытательного лабораторного центра ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае».

Животные получены из специализированного питомника филиала НПП «Питомник лабораторных животных» ИБХ РАН (Московская область, г. Пущино). Уход за лабораторными животными и их кормление проводились в соответствии с рекомендациями Американской ассоциации по аккредитации лабораторных животных [187], а также с соблюдением требований Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза по защите животных, используемых в научных целях [16].

Содержание крыс осуществлялось в соответствии с международными стандартами, регламентирующими использование лабораторных животных в научных исследованиях, с соблюдением принципов надлежащей лабораторной практики (Good Laboratory Practice, GLP) [36, 67]. Учтены Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях научно-исследовательских институтов и учебных заведений [42]. Лабораторные животные содержались в стандартных клетках типа Т/4В, рассчитанных на 5

особей, в помещении, изолированном от других видов животных, при стандартных условиях вивария: температура воздуха $21,0 \pm 3,0^{\circ}\text{C}$ и относительная влажность $47,0 \pm 2,0 \%$. Для минимизации проявлений иерархического поведения крыс в исследовании животные содержались в группах по три особи одного пола в каждой клетке. Клетки для содержания лабораторных животных маркированы этикетками с указанием пола, возраста и количества животных, а также сроков проведения эксперимента. Клетки имели сплошное дно, в качестве подстилки использовали древесные опилки.

На протяжении эксперимента животные имели свободный доступ к питьевой воде, качество которой соответствовало санитарно-эпидемиологическим требованиям, установленным СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества». Корм для грызунов хранился в специально оборудованном помещении, отвечающем требованиям хранения кормов для лабораторных животных. Кормление животных проводилось в соответствии с их суточными потребностями [29].

Экспериментальное исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в государственном стандарте ГОСТ 32641–2014 по 28-дневному тесту определения токсичности при повторном пероральном поступлении вещества на грызунах [45]. Учтены рекомендации Европейского агентства по безопасности пищевых продуктов (European Food Safety Authority (EFSA)) и принципы Международного сотрудничества по сближению технических требований к оценке кормовых ингредиентов (The International Cooperation for Convergence of Technical Requirements for the Assessment of Feed Ingredients (ICCF)) [177, 191].

Выбор доз гранулированного корма и мясных консервов в эксперименте основывался на принципе моделирования суточного потребления пищи человеком с пересчётом на массу тела животного. Объём гранулированного корма устанавливали в соответствии с физиологическими нормами кормления для

конкретного возрастного периода лабораторных крыс, обеспечивая их базовые потребности. Расчёт индивидуальной суточной дозы мясных консервов, используемых для моделирования экспозиции к нитрозоаминам, осуществлялся исходя из фактической массы тела животного (Приложение А) и имитировал фактическое потребление детьми. Модельный эксперимент направлен на имитацию критического раннего периода развития человека, начиная с этапа введения прикорма. Возрастная эквивалентность установлена на основе соотношения скорости постнатального развития: 4-недельный возраст крысы (окончание отлучения от матери и переход на твёрдую пищу) соответствует ориентировочно 6-месячному возрасту ребёнка. Последующее 4-недельное воздействие на животных (с 4-й по 8-ю неделю жизни) в пересчёте на продолжительность жизни эквивалентно периоду около 2,5 лет у человека [46, 118, 197, 206, 207]. Совокупная продолжительность эксперимента моделировала долгосрочное влияние компонентов питания (мясных консервов) на организм в период, соответствующий возрастному диапазону ребёнка от 6 месяцев до 3 лет, что охватывает фазу активного метаболического программирования и быстрого постнатального развития.

В соответствии со сценарием эксперимента животные разделены на 3 группы. Формирование групп осуществляли методом рандомизации с обеспечением равного соотношения самцов и самок в каждой группе. Первая группа крыс (контрольная группа) получала стандартный специализированный гранулированный корм (состав представлен в Приложении Б). Две опытные группы (опытная группа № 1 и опытная группа № 2) получали мясные консервы, предназначенные для питания детей раннего возраста (состав консервов представлен в Приложении В). Для обеспечения сбалансированности рациона по основным макро- и микронутриентам основу из мясных консервов дополняли специализированным кормом. При этом рацион опытной группы № 1 входили консервы с наименьшей суммарной концентрацией N-нитрозоаминов, а в рацион опытной группы № 2 – консервы с наибольшей суммарной концентрацией.

Данная экспериментальная схема позволила оценить влияние N-нитрозоаминов, содержащихся в исследуемом мясном продукте (имитирующем рацион детского питания), на биологические показатели крыс в условиях, приближенных к условиям потребления человеком в раннем возрасте [20, 29, 200].

Для обеспечения получения всеми животными одинаковой дозы N-нитрозоаминов, строго контролировалось количество потребляемого мяса из консервов. Для этого в клетках устанавливали перегородки, обеспечивающие индивидуальный доступ к пище. Контроль за потреблением мясных консервов в заданном объёме осуществлялся до полного поедания животными исследуемых пищевых продуктов. Диапазоны индивидуальных доз N-нитрозоаминов, поступающих с мясными консервами для детей раннего возраста, рассчитаны в соответствии с Руководством Р.2.1.10.3968-23 [72].

Для оценки влияния N-нитрозоаминов, содержащихся в исследуемых пищевых продуктах, на организм животных, отбор проб крови осуществлялся двукратно:

1. Перед началом эксперимента в возрасте животных 4 недели (исходный уровень);
2. В возрасте животных 8 недель, что соответствовало завершению периода кормления их мясными консервами.

С целью выявления зависимости «доза-эффект/ответ» между поступлением N-нитрозоаминов и развитием токсического ответа у животных в качестве основных биомаркеров гепатотоксичности определены ключевые биохимические показатели функционального состояния печени (ГГТ, АЛТ, АСТ, щелочная фосфатаза, общий билирубин).

Длительность эксперимента составила 28 суток. Забор крови осуществляли натошак из подъязычной вены; образцы собирали в центрифужные пробирки. Плазму получали центрифугированием при 4000 об/мин в течение 20 минут и хранили до анализа при температуре -80°C . По окончании исследования

животных всех групп декапитировали под легкой анестезией диэтиловым эфиром с последующим взятием материала для гистологического исследования.

Определение биохимических показателей крови и гистологическое исследование тканей печени животных проведено совместно с отделом биохимических и цитогенетических методов исследования ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. отделом, д-р. мед. наук, проф. Землянова М.А.). Исследование активности аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, общего билирубина, щелочной фосфатазы в плазме крови лабораторных животных выполнено кинетическим ультрафиолетовым спектрофотометрическим методом [127, 206, 213]. Определение активности гамма-глутамилтрансферазы в крови осуществлялось кинетическим фотометрическим методом в соответствии с модифицированной методикой Зейца/Персиджина [37]. Гистологическую оценку ткани печени проводили на парафиновых срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, с последующей микроскопией при увеличении $\times 400$.

Статистическая обработка данных проведена в несколько этапов. С помощью теста Колмогорова-Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) оценена нормальность распределения. При установлении его отклонения распределения от нормального для последующего анализа применены непараметрические критерии: U-критерий Манна-Уитни для парных сравнений и критерий Краскела-Уоллиса с пост-хок тестом Данна для множественных сравнений. Данные в тексте и таблицах представлены как медиана и интерквартильный размах (Me (Q25; Q75)). Различия между группами принимали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Для установления зависимости «доза-эффект» и последующего определения BMDL применён двухэтапный подход. На первом этапе для каждого исследуемого количественного биомаркера методом логистической регрессии моделировали зависимость вероятности его изменения от уровня экспозиции. Адекватность и статистическая значимость полученных регрессионных моделей

проверяли с помощью F-критерия и оценивали по коэффициенту детерминации (R^2). Модели считались статистически значимыми при $p \leq 0,05$. На втором этапе на основе статистически значимых логистических моделей методом BMD анализа рассчитывали нижний доверительный предел реперного уровня (BMDL), который использовали в качестве отправной точки для ДСД оценки риска.

Для параметризации модели «экспозиция-ответ» с целью расчёта вероятности негативных ответов применён метод наименьших квадратов, реализованный в пакете программ по статистическому анализу данных (Statistica 10.0). Модель построена на основе логистической регрессии, где вероятность негативного ответа для неинфекционных заболеваний P описывается следующей формулой:

$$P = \frac{1}{1 + \text{EXP}(-b_0 - b_1 * X)} \quad (2.1)$$

где, P – вероятность негативного эффекта (ответа);

b_0, b_1 – параметры модели, определяемые методом регрессионного анализа;

X – доза, мг/кг массы тела.

Расчёт ДСД (на основе реперного уровня, полученного в модельном эксперименте) комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для питания детей возраста 6–36 месяцев, а также полуколичественная и количественная оценка риска здоровью детей раннего возраста выполнена в соответствии с руководством Р.2.1.10.3968-23 [72]. Верификацией ДСД выполнена методом эволюционного моделирования (по неканцерогенному) и канцерогенному риску в соответствии с методическими рекомендациями МР 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей» [41]. Эволюционное моделирование для комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста, проведено совместно с отделом математического моделирования систем и процессов ФБУН «Федеральный научный центр медико-

профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. отделом канд. техн. наук Кирьянов Д.А.).

Оценка фактического потребления мясных консервов детского питания проведена методом стандартизированного социологического опроса (раздаточного анкетирования) родителей детей в возрасте от 6 до 36 месяцев в Российской Федерации и Социалистической Республике Вьетнам. Социологическое исследование носило сравнительный характер и направлено на анализ особенностей питания детского населения в двух урбанизированных территориях – России (Пермь) и Вьетнама (Ханой). Выбор городов-миллионников, крупных промышленных и административных центров, обусловлен необходимостью изучения моделей питания в схожих по уровню урбанизации.

Основным методом сбора первичных данных являлось раздаточное анкетирование лиц, осуществляющих постоянный уход за детьми целевой возрастной группы от шести месяцев до трёх лет. Формирование выборочной совокупности в г. Перми выполняли на базе шести случайно выбранных детских поликлиник, расположенных в различных административных районах города. В каждой поликлинике случайным образом выбирали врачей-педиатров, которые в течение одной рабочей недели распространяли анкеты среди родителей или опекунов детей соответствующего возраста. Общий объём выборки в России составил 183 респондента.

Для обеспечения репрезентативности данных по Ханой анкетирование проводили в медицинских и консультационных учреждениях, расположенных в городских районах и пригородных уездах. Объём выборки по Вьетнаму достиг 481 человека.

В России выборка включала 35,4 % ($n = 65$) детей 6–12 месяцев, 36,0 % ($n = 66$) – 13-24 месяцев и 28,6 % ($n = 52$) – 25-36 месяцев, с гендерным распределением 50 ± 5 % в каждой группе. Во Вьетнаме распределение по возрастным группам составило: 29,7 % ($n = 143$) – дети от 9 до 12 месяцев, 46,2 %

($n = 222$) – от 13 до 24 месяцев и 24,1 % ($n = 116$) от 25 до 36 месяцев, с балансом по полу 50 ± 3 % [115].

Инструментарий исследования включал структурированную анкету из двух основных блоков. Первый блок фокусировался на оценке потребления специфических категорий пищевой продукции (мясных консервов промышленного производства), что связано с ранее установленными данными о контаминации подобных продуктов N-нитрозоаминами. Второй, социодемографический, блок направлен на сбор данных о поле и возрасте ребёнка, составе и социально-экономическом статусе семьи.

Оценка фактического потребления мясных консервов для питания детей раннего возраста осуществлено совместно с лабораторией методов анализа социальных рисков ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» (зав. отделом д-р. соц. Наук, доцент Лебедева-Несевря Н.А.).

Проведена оценка риска здоровью детей раннего возраста, формируемого экспозицией N-нитрозоаминов с учётом фактических уровней потребления мясных консервов при их потреблении, на территориях Российской Федерации и Социалистической Республики Вьетнам. Для количественной оценки риска использованы параметры зависимости «экспозиция-ответ», полученные по результатам модельного эксперимента. Количественная оценка неканцерогенного риска (nCR) с учётом средневзвешенной тяжести болезни печени (0,221) проведена в соответствии с Методологией ЕЭК по оценке рисков здоровью населения при воздействии химических, факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров) [44].

Верификация расчётной ДСД комплекса N-нитрозоаминов и количественная оценка неканцерогенного риска (nCR) проведена путём эволюционного моделирования накопления риска здоровью с использованием системы рекуррентных соотношений, записанных для каждого вида ответа (нарушения здоровья) по формуле:

$$\left(\frac{dP_j(t)}{dt}\right)g = (\alpha_j \times P_j(t) + \sum_i \beta_j \text{caf}(F_{ji}, t))g, j = \overline{1, J} \quad (2.2)$$

где, $\alpha_j > 0$ – коэффициент, характеризующий скорость нарастания вероятности j -го негативного ответа со стороны здоровья за счет естественных процессов ($\alpha=0,088$), [1/год];

$P_j(t)$ – вероятность возникновения j -ого негативного ответа со стороны здоровья;

β_j комплекса N-нитрозоаминов – эмпирический коэффициент, отражающий силу влияния поступающего комплекса N-нитрозоаминов на вероятность возникновения j -ого негативного ответа, [1/год];

$f(F_j \text{ комплекса N-нитрозоаминов}, t)$ – функция, отражающая подмодель влияния поступающего комплекса N-нитрозоаминов со значением $F_j \text{ комплекса N-нитрозоаминов}$ на j -ый негативный ответ со стороны здоровья, полученная по результатам эпидемиологических исследований или путем адаптации известных и опубликованных методов и моделей;

g – коэффициент тяжести болезни печени.

Полуколичественная оценка неканцерогенного и количественная оценка канцерогенного рисков с учётом средневзвешенной тяжести болезни (злокачественные новообразования органов пищеварения – 0,495) проведена в соответствии с Руководством Р.2.1.10.3968-23 [72]. В качестве значения массы тела использована средняя масса тела ребёнка возраста 6–36 месяцев, равная 9,9 кг (по данным ВОЗ) [218].

Определение максимально допустимых уровней содержания комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах для детей раннего возраста проведено в соответствии с Методическими указаниями по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека [43].

ГЛАВА 3 ОБОСНОВАНИЕ N-НИТРОЗОАМИНОВ В КАЧЕСТВЕ ПРИОРИТЕТНЫХ ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫХ ХИМИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, НЕПРЕДНАМЕРЕННО ПРИСУТСТВУЮЩИХ В МЯСНЫХ КОНСЕРВАХ ДЛЯ ПИТАНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

3.1 Совершенствование методических подходов к установлению приоритетности потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах

В 2019 году Комиссия Кодекс Алиментариус выпустила руководство по экспресс-анализу риска при определении нерегламентируемых химических контаминантов, а в 2021 году в Российской Федерации утверждены методические рекомендации (МР 1.2.0228–20) по выявлению и идентификации незаявленных и потенциально опасных химических контаминантов в пищевых продуктах.

Оба документа предлагают методику выбора приоритетных веществ для оценки риска здоровью населения. В качестве основных критериев выбора в обоих подходах рассматриваются частота обнаружения химических веществ в пищевых продуктах и их токсичность. При использовании качественных методов химико-аналитического определения в российской методике дополнительно учитывается вероятность совпадения с библиотекой масс-спектров [62].

Однако существующие подходы, основанные на критерии токсичности, могут приводить к переоценке опасности химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах, включая естественно присутствующие микро- и макронутриенты. Исключение составляют металлы, поскольку их повышенные концентрации могут представлять опасность для здоровья человека. Отсутствие комплексной оценки и категорий потенциальной опасности веществ в

различных видах пищевой продукции не позволяет определить приоритетность проведения оценки риска для здоровья.

Все вышеперечисленные факторы подчёркивают необходимость совершенствования подходов к выбору приоритетных потенциально опасных непреднамеренно присутствующих веществ в пищевых продуктах [53].

В целях обоснования приоритетности потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевой продукции, к методическим подходам, изложенным в методических рекомендациях МР 1.2.0228–20, дополнительно предложены следующие модификации, предусматривающие трехэтапный процесс [95]:

1. Химико-аналитическая идентификация. Проводилась качественная и полуколичественная идентификация химических веществ в образцах мясных консервов с помощью аналитических методов. Для дальнейшего анализа отобраны вещества, соответствующие следующим критериям:

- степень совпадения масс-спектров с эталонной библиотекой не менее 90 %.
- вещество должно быть обнаружено более чем в 50 % образцов.

2. Интегральная оценка опасности. На данном этапе проводилась оценка потенциальной опасности идентифицированных химических веществ с учётом дополнительных критериев, характеризующих пути их поступления в пищевую продукцию и токсичность. Для оценки использована балльная система, предусматривающая суммирование баллов для каждого вещества.

3. Категоризация потенциально опасных веществ. На заключительном этапе определяли потенциальную опасность химических веществ и на основе интегральной оценки опасности присваивали соответствующую категорию потенциальной опасности (КПО).

На этапе химико-аналитической идентификации применялись качественные и полуколичественные методы. В анализ включались соединения, вероятность совпадения масс-спектров которых с библиотекой составляла не менее 90 %.

Дополнительным критерием включения вещества в дальнейшую оценку являлось его обнаружение более чем в 50 % исследуемых образцов пищевых продуктов.

Интегральная оценка опасности дополнена определением класса токсичности каждого вещества в соответствии с «Оксфордским Справочником опасных химических веществ» на основе значения LD₅₀ при пероральном поступлении [135]. В зависимости от присвоенного класса токсичности (как приоритетного критерия оценки), веществу присваивалась категория токсичности (Кт) и соответствующая ей балльная оценка (Таблица 3.1). При этом, чем выше класс токсичности вещества, тем выше присваиваемый балл, что позволило более точно оценить его потенциальную опасность.

Таблица 3.1 – Шкала баллов в зависимости от класса токсичности веществ, установленного по величине LD₅₀ (крысы, внутрижелудочно, мг/кг)

Категория токсичности (Кт)	Описание	LD ₅₀ (мг/кг)	Балл
I	Крайне токсичный	≤ 1	6
II	Высокотоксичный	1-50	5
III	Умеренно токсичный	50-500	4
IV	Малотоксичный	500-5000	3
V	Практически нетоксичный	5000-15000	2
VI	Относительно безвредный	> 15000	1

Следует отметить, что действующий в Российской Федерации ГОСТ 32419–2022 «Классификация опасности химической продукции. Общие требования» взамен ГОСТ 32419–2013 [28] при классификации токсичности веществ ограничивается строгим диапазоном величин LD₅₀ (от ≤ 5 до ≤ 5000 мг на кг массы тела) и не предусматривает описание классов веществ с использованием общепринятой терминологии. В связи с этим, для классификации веществ выбраны подходы, представленные в «Оксфордском Справочнике опасных химических веществ». Кроме того, проведена дополнительная оценка вероятности присутствия в пищевом продукте, включающая критерии, характеризующие возможность поступления потенциально опасных веществ в пищевую продукцию на разных этапах ее производства и реализации:

- подготовка к употреблению: учитывалось поступление веществ при подготовке пищевого продукта к употреблению.
- упаковка и хранение: оценивалась вероятность миграции веществ из упаковочных материалов, тары, резервуаров и т. д.
- сырье: оценивалась вероятность попадания веществ в пищевой продукт вместе с сырьем.
- оценка вероятных причин присутствия непреднамеренных соединений в пищевом продукте проводилась по балльной оценке. Присвоение баллов основывалось на наличии возможных причин, связанных с особенностями вещества.

На завершающем этапе интегральной оценки формируется единый показатель, представляющий собой сумму баллов, рассчитанную по формуле 3.1. Максимальное значение этого показателя, определяемое на основе установленных критериев, составляет 9 баллов.

$$\text{ИП} = \sum_{n1+n4}, \quad (3.1)$$

где, ИП – интегральный показатель;

$n1 \dots n4$ – количество баллов по критериям.

На этапе категорирования определяется категория потенциальной опасности непреднамеренно присутствующих химических веществ в зависимости от величины интегрального показателя. Эти категории служат основанием для принятия решений о выборе приоритетных веществ с целью дальнейшей оценки риска для здоровья и при необходимости их нормирования (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Категории потенциальной опасности непреднамеренно присутствующих химических веществ для оценки риска для здоровья

Категория потенциальной опасности (КПО)	Интегральный показатель (ИП)	Характеристика потенциальной опасности
III	≤ 2	Малая
II	3-5	Средняя
I	6-9	Высокая

Для установления приоритетов в отношении непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевых продуктах применяется система категоризации потенциальной опасности. В рамках данной системы вещества распределяются по трём категориям в зависимости от необходимости проведения дальнейших исследований и разработки мер по управлению рисками.

К категории III относятся вещества, для которых проведение оценки риска не требуется.

Категория II (умеренная) включает вещества, потенциальная опасность которых нуждается в подтверждении посредством дополнительных исследований; при подтверждении риска могут быть сформированы рекомендации по снижению их содержания в пищевых продуктах.

Категория I (высокая) охватывает вещества, для которых обязательна оценка риска для здоровья человека и, при необходимости, разработка и внедрение соответствующих мер по управлению риском.

Таким образом, предложенная система категоризации представляет собой важный инструмент рационального управления рисками, связанными с присутствием непреднамеренных химических веществ в пищевых продуктах. Она обеспечивает концентрацию научных и регуляторных усилий на веществах, представляющих наибольшую угрозу для здоровья населения, и способствует разработке адресных стратегий по снижению их содержания в пищевой продукции.

3.2 Применение методических подходов к установлению приоритетности потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах

С целью определения приоритетных непреднамеренно присутствующих химических соединений проведена химико-аналитическая идентификация качественным методом. На данном этапе в образцах мясных консервов идентифицировано 23 непреднамеренно присутствующих химических соединения (Таблица 3.3) [57, 60, 209].

Таблица 3.3 – Химические соединения, выявленные в образцах мясных консервов, предназначенных для питания детей раннего возраста

№ п/п	Наименование веществ	Критерий включения для установления категории потенциальной опасности	
		Частота встречаемости, %	Совпадение с библиотекой масс-спектров, %
1	N-нитрозодиметиламин	87,5	90
2	N-нитрозодиэтиламин	87,5	95
3	Дибутилфталат	62,5	90
4	Диэтилфталат	37,5	90
5	Фенол-2,4 бис (1,1-диметилэтил)	62,5	72
6	Фурфурол	50,0	95
7	Этиловый эфир тиоциановой кислоты	62,5	64
8	Гистамин	25,0	64
9	2-бутеновая кислота	12,5	77
10	Тимол	12,5	64
11	4-пиридинамин	12,5	70
12	Пиперидин	12,5	90
14	Бетазол	62,5	37
15	2-фуранметанол	62,5	92
16	Амифеназол	12,5	58
17	Ниморазол	12,5	68
18	Пентабарбитал	12,5	27
19	Амиловый спирт	12,5	53
20	2-этилгексанол	12,5	48
21	Ацетаминофенол	12,5	79
22	Нафталин	12,5	89
23	Этосуксемил	12,5	65

Из числа идентифицированных качественным методом соединений пять веществ – группа N-нитрозоаминов, дибутилфталат, фурфурол и 2-фуранметанол соответствовали критериям отбора, установленным в методических рекомендациях МР 1.2.0228-20.1.2. Данные вещества классифицированы как непреднамеренно присутствующие, поскольку они не включены в действующие нормативные документы, регулирующие качество пищевой продукции, а их появление связано не с рецептурой, а с процессами выращивания, производства, упаковки, хранения или транспортировки

В соответствии с методическими рекомендациями МР 1.2.0228-20.1.2 и разработанными модификациями алгоритмов, рассчитан интегральный показатель для приоритетных химических веществ, который использовался для отнесения веществ к соответствующей категории потенциальной опасности (Таблица 4). При расчёте ИП, помимо критериев токсичности, оценивали комплекс факторов вероятности попадания вещества в пищу: его поступление в сырьё, миграцию из упаковки и тары, а также возможность контаминации на этапе подготовки продукта к употреблению.

Таблица 3.4 – Установление приоритетных химических веществ для оценки риска здоровью целевой группы потребителей с учетом категории потенциальной опасности

Наименование веществ	Оценка вероятности присутствия в продукте (баллы)			Оценка токсичности		Интегральный показатель	Категория потенциальной опасности
	Поступление в сырьё	Вероятность миграции из упаковки, тары и т.д.	Вероятность поступления веществ при подготовке пищевого продукта к употреблению				
				Да – 1 / Нет – 0			
НДМА	1	0	1	37	5	7	I
НДЭА	1	0	1	220	4	6	I
ДБФ	0	1	0	6300	2	3	II
Фурфурол	0	0	1	65	4	5	II
2-фуранметанол	0	0	1	110	4	5	II

Анализ полученных результатов показал, что для дальнейшей оценки риска для здоровья целевой группы населения в качестве приоритетных потенциально опасных химических веществ выбраны N-нитрозоамины, отнесённые к I категории потенциальной опасности. Несмотря на то, что в продукте качественным методом идентифицировано только два N-нитрозоамина, количественной оценке подлежат все соединения этой группы, определяемые соответствующей методикой (N-НДМА, N-НДЭА, N-НДПА, N-НДБА, N-НМЭА). Данный факт обусловлен наличием однонаправленного токсического действия и формированием по общему механизму; при этом для многих из них отсутствуют собственные параметры для оценки риска для здоровья.

Таким образом, практическое применение дополненных критериев для определения приоритетных непреднамеренно присутствующих контаминантов в пищевых продуктах представляет собой научно обоснованный методологический инструмент, позволяющий осуществлять их ранжирование по степени опасности. Данный подход формирует системную основу для последующей оценки риска здоровью и установления гигиенических нормативов. Его реализация позволила идентифицировать N-нитрозоамины, присутствующие в мясных консервах для питания детей раннего возраста, в качестве соединений высокой потенциальной опасности, требующих первоочередной оценки риска для здоровья целевой группы потребителей. В связи с этим дальнейшие исследования должны быть направлены на установление недостающих параметров риска для здоровья. Такой подход обеспечивает возможность проведения комплексной оценки риска для группы родственных соединений, оптимизирует использование регуляторных ресурсов и способствует разработке более эффективных мер по управлению рисками, направленных на снижение комплексного воздействия N-нитрозоаминов на здоровье детей раннего возраста.

ГЛАВА 4 ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ КРИТЕРИЕВ НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКА ЗДОРОВЬЮ, СВЯЗАННОГО С ПОСТУПЛЕНИЕМ N-НИТРОЗОАМИНОВ ПРИ ПОТРЕБЛЕНИИ ДЕТЬМИ РАННЕГО ВОЗРАСТА МЯСНЫХ КОНСЕРВОВ

4.1 Оценка связи экспозиции и результатов биохимических и гистологических исследований, полученных в имитационном эксперименте на лабораторных животных, как основа для обоснования критериев неканцерогенного риска здоровью при поступлении N-нитрозоаминов с мясными консервами в питании детей раннего возраста

Модельный эксперимент, имитирующий условия реального поступления комплекса N-нитрозоаминов устойчиво присутствующих в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста, проведён на крысах линии Вистар в рамках двух сценариев экспозиции, характеризующих максимальное и минимальное содержание N-нитрозоаминов в мясных консервах для детей раннего возраста по их сумме: 11,0 мкг/кг (концентрация НДМА – 1,3 мкг/кг продукта, НМЭА – 1,3 мкг/кг продукта, НДБА – 5,2 мкг/кг продукта, НДПА – 3,1 мкг/кг продукта) и 7,7 мкг/кг (концентрация НДМА – 1,7 мкг/кг продукта, НМЭА – 2,1 мкг/кг продукта, НДБА – 2,5 мкг/кг продукта, НДПА – 1,5 мкг/кг продукта) [114].

Результаты оценки вклада отдельных N-нитрозоаминов в общую экспозицию для сценариев с максимальным и минимальным содержанием в мясных консервах представлены на Рисунке 4.1.

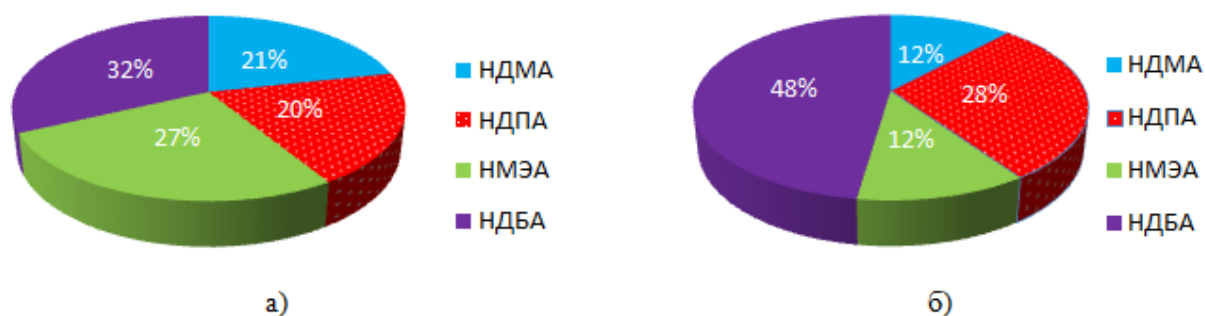


Рисунок 4.1 – Вклады отдельных N-нитрозоаминов в общую экспозицию для сценариев с минимальным и максимальным содержанием в мясных консервах: а) сценарий с минимальным суммарным содержанием; б) сценарий с максимальным суммарным содержанием

Представленные результаты демонстрируют специфику формирования комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах для детского питания. NDMA выступает основным компонентом, определяющим общую экспозицию, в то время как NDЭA в анализируемых образцах не идентифицирован. Однако другие представители этого класса (NDPA, NMЭA, NDБA) присутствуют и вносят значимый вклад в суммарное содержание.

Полученные данные являются важным аргументом в пользу подхода, основанного на оценке риска здоровью для всего комплекса веществ. Совместное присутствие нескольких N-нитрозоаминов указывает на необходимость управления совокупной нагрузкой, а не точечного контроля отдельных соединений.

В зависимости от сценария животные разделены на три равные по полу и возрасту группы (контрольную и 2 опытные). Лабораторные животные в возрасте 4-х недель, как опытных, так и контрольной групп, в течение 28 дней ежедневно получали специализированный гранулированный корм. Опытные группы дополнительно получали мясные консервы для детского питания, предназначенные для детей раннего возраста. Опытные группы в течение первых двух недель получали 47 г/день гранулированного корма и 1 г/день мясных консервов, а в течение третьей и четвертой недель – 48 г/день гранулированного корма и 2 г/день мясных консервов [114]. Контрольная группа в течение первых

двух недель эксперимента потребляла 48 г/день гранулированного корма, а в течение третьей и четвертой недель – 50 г/день гранулированного корма. Данный выбор объема и режима кормления соответствует рекомендуемым нормам производителя гранулированного корма для крыс данного возрастного периода и обеспечивает их базовые нутритивные потребности. Подобранный рацион создаёт стабильный метаболический фон, что является необходимым условием для корректной оценки воздействия исследуемого фактора – мясных консервов, вводимых в эксперименте в качестве дополнительного компонента. Кормление животных осуществлялось дважды в сутки. Согласно плану эксперимента, опытные группы утром получали мясные консервы для детского питания, предназначенные для детей раннего возраста, в то время как контрольная группа получала гранулированный корм в соответствии с условиями эксперимента; вечером все группы получали гранулированный корм.

В рамках представленного экспериментального дизайна применена прогрессивная (ступенчатая) схема кормления, при которой массовую долю мясных консервов в суточном рационе опытных групп последовательно увеличивали с 2,08 % (1–2 недели кормления) до 4,0 % (3–4 недели кормления) в зависимости от возраста животных. Данный подход обладает двойной методологической целесообразностью. Во-первых, он воспроизводит реальный сценарий постепенного введения продукта прикорма в рацион ребёнка раннего возраста. Это минимизирует стрессовый компонент, связанный с резкой сменой диеты у лабораторных животных. Во-вторых, увеличение доли продукта может быть сопряжено с учётом возрастного роста массы тела опытных животных, что позволяет поддерживать относительную (на кг массы тела) дозу воздействия контаминантов на более стабильном уровне на протяжении всего периода экспозиции.

Введение мясных консервов в указанном процентном соотношении (2–4 % от массы рациона) является физиологически обоснованным способом моделирования компонента прикорма. Такой объём обеспечивает значимую

экспозицию к исследуемым химическим агентам, содержащимся в консервах, и в то же время не нарушает базовой нутритивной и энергетической обеспеченности животных, которая гарантируется основным сбалансированным по всем макро- и микронутриентам гранулированным кормом.

Методология эксперимента предусматривала принцип изокалорийной замены, при котором введение мясных консервов в рацион опытных групп осуществлялось за счёт эквивалентного по массе уменьшения порции базового гранулированного корма.

Подобный методический приём формирует дополнительный фокус внимания исследователя и обеспечивает строгий научный контроль, поскольку нивелирует потенциальное влияние различий в общем объёме потребляемой пищи и её калорийности между контрольной и опытными группами. Следовательно, наблюдаемые изменения биохимических и гистопатологических показателей с высокой степенью достоверности могут быть отнесены на счёт специфического токсического действия комплекса N-нитрозоаминов.

Перед началом модельного эксперимента у животных установлены исходные (фоновые) значения биохимических показателей крови, отражающих функциональное состояние печени: активность АСТ, АЛТ, ГГТ, щелочной фосфатазы, а также концентрация общего билирубина в сыворотке крови. (Таблица 4.1) [10, 114, 208]. Полный перечень фоновых значений печёночных биохимических показателей крови животных представлен в Приложении Г.

Таблица 4.1 – Биохимические показатели крови 4-недельных крыс, рассчитанные по медиане (Me[Q₂₅; Q₇₅])

Биохимические показатели крови	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
АСТ (Ед/л)	126 [124; 130]	129 [121,5; 132]	129 [124; 133]
АЛТ (Ед/л)	49 [42; 53,5]	55 [38; 63,5]	55 [44,5; 60,5]
ГГТ (Ед/л)	3 [0; 5]	3 [0; 3]	3 [3; 3,5]
Щелочная фосфатаза (Ед/л)	417 [385; 436]	439[390; 485,5]	440 [423; 500,5]
Общий билирубин (мкмоль/л)	0,8 [0,5; 1,1]	0,8 [0,7; 1,0]	0,8 [0,7; 1,0]

Статистический анализ фоновых значений не выявил достоверных межгрупповых различий по всем исследованным параметрам ($p > 0,05$). Распределение показателей в контрольной и опытных группах сопоставимы, что подтверждает гомогенность исходного состояния животных и исключает влияние предэкспозиционных факторов на последующую динамику биохимических маркеров.

Индивидуальная экспозиция животных опытных групп к N-нитрозосоединениям (НДМА, НМЭА, НДБА, НДПА) смоделирована на основе фактических концентраций этих веществ в исследуемых образцах мясных консервов для детского питания. Результаты расчёта экспозиции представлены в Таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Индивидуальная экспозиция крыс опытных групп к N-нитрозосоединениям (НДМА, НМЭА, НДБА, НДПА) при кормлении мясными консервами для детского питания, мг/кг в день м.т.

Экспериментальная группа / № животного	НДМА	НМЭА	НДБА	ДПНА	Общая экспозиция
1	2	3	4	5	6
Опытная 1-1	$8,13 \times 10^{-05}$	$8,13 \times 10^{-05}$	$1,25 \times 10^{-04}$	$1,94 \times 10^{-04}$	$4,81 \times 10^{-04}$
Опытная 1-2	$8,33 \times 10^{-05}$	$8,33 \times 10^{-05}$	$1,28 \times 10^{-04}$	$1,99 \times 10^{-04}$	$4,94 \times 10^{-04}$
Опытная 1-3	$8,23 \times 10^{-05}$	$8,23 \times 10^{-05}$	$1,27 \times 10^{-04}$	$1,96 \times 10^{-04}$	$4,87 \times 10^{-04}$
Опытная 1-4	$8,39 \times 10^{-05}$	$8,39 \times 10^{-05}$	$1,29 \times 10^{-04}$	$2,00 \times 10^{-04}$	$4,97 \times 10^{-04}$
Опытная 1-5	$1,24 \times 10^{-04}$	$1,61 \times 10^{-04}$	$6,21 \times 10^{-05}$	$3,23 \times 10^{-04}$	$6,71 \times 10^{-04}$
Опытная 1-6	$1,28 \times 10^{-04}$	$1,67 \times 10^{-04}$	$6,41 \times 10^{-05}$	$3,33 \times 10^{-04}$	$6,92 \times 10^{-04}$
Опытная 1-7	$1,25 \times 10^{-04}$	$1,62 \times 10^{-04}$	$6,23 \times 10^{-05}$	$3,24 \times 10^{-04}$	$6,73 \times 10^{-04}$
Опытная 1-8	$1,32 \times 10^{-04}$	$1,72 \times 10^{-04}$	$6,62 \times 10^{-05}$	$3,44 \times 10^{-04}$	$7,15 \times 10^{-04}$
Опытная 1-9	$1,25 \times 10^{-04}$	$1,63 \times 10^{-04}$	$6,27 \times 10^{-05}$	$3,26 \times 10^{-04}$	$6,77 \times 10^{-04}$
Опытная 1-10	$1,25 \times 10^{-04}$	$1,63 \times 10^{-04}$	$6,27 \times 10^{-05}$	$3,26 \times 10^{-04}$	$6,77 \times 10^{-04}$
Опытная 1-11	$1,32 \times 10^{-04}$	$1,72 \times 10^{-04}$	$6,60 \times 10^{-05}$	$3,43 \times 10^{-04}$	$7,13 \times 10^{-04}$
Опытная 1-12	$1,27 \times 10^{-04}$	$1,65 \times 10^{-04}$	$6,33 \times 10^{-05}$	$3,29 \times 10^{-04}$	$6,84 \times 10^{-04}$
Опытная 1-13	$1,25 \times 10^{-04}$	$1,63 \times 10^{-04}$	$6,25 \times 10^{-05}$	$3,25 \times 10^{-04}$	$6,75 \times 10^{-04}$
Опытная 1-14	$1,29 \times 10^{-04}$	$1,67 \times 10^{-04}$	$6,43 \times 10^{-05}$	$3,34 \times 10^{-04}$	$6,95 \times 10^{-04}$
Опытная 1-15	$1,31 \times 10^{-04}$	$1,70 \times 10^{-04}$	$6,54 \times 10^{-05}$	$3,40 \times 10^{-04}$	$7,06 \times 10^{-04}$
Опытная 1-16	$1,63 \times 10^{-04}$	$2,12 \times 10^{-04}$	$8,16 \times 10^{-05}$	$4,24 \times 10^{-04}$	$8,82 \times 10^{-04}$
Опытная 1-17	$1,58 \times 10^{-04}$	$2,06 \times 10^{-04}$	$7,91 \times 10^{-05}$	$4,11 \times 10^{-04}$	$8,54 \times 10^{-04}$
Опытная 1-18	$1,62 \times 10^{-04}$	$2,11 \times 10^{-04}$	$8,10 \times 10^{-05}$	$4,21 \times 10^{-04}$	$8,74 \times 10^{-04}$
Опытная 1-19	$1,63 \times 10^{-04}$	$2,11 \times 10^{-04}$	$8,13 \times 10^{-05}$	$4,23 \times 10^{-04}$	$8,78 \times 10^{-04}$
Опытная 1-20	$1,64 \times 10^{-04}$	$2,13 \times 10^{-04}$	$8,20 \times 10^{-05}$	$4,26 \times 10^{-04}$	$8,85 \times 10^{-04}$
Опытная 1-21	$1,68 \times 10^{-04}$	$2,18 \times 10^{-04}$	$8,40 \times 10^{-05}$	$4,37 \times 10^{-04}$	$9,08 \times 10^{-04}$

Продолжение таблицы 4.2

1	2	3	4	5	6
Опытная 1-22	$1,67 \times 10^{-04}$	$2,17 \times 10^{-04}$	$8,33 \times 10^{-05}$	$4,33 \times 10^{-04}$	$9,00 \times 10^{-04}$
Опытная 1-23	$1,67 \times 10^{-04}$	$2,18 \times 10^{-04}$	$8,37 \times 10^{-05}$	$4,35 \times 10^{-04}$	$9,04 \times 10^{-04}$
Опытная 1-24	$1,54 \times 10^{-04}$	$2,00 \times 10^{-04}$	$7,69 \times 10^{-05}$	$4,00 \times 10^{-04}$	$8,31 \times 10^{-04}$
Опытная 1-25	$1,58 \times 10^{-04}$	$2,06 \times 10^{-04}$	$7,91 \times 10^{-05}$	$4,11 \times 10^{-04}$	$8,54 \times 10^{-04}$
Опытная 1-26	$1,59 \times 10^{-04}$	$2,06 \times 10^{-04}$	$7,94 \times 10^{-05}$	$4,13 \times 10^{-04}$	$8,57 \times 10^{-04}$
Опытная 1-27	$1,56 \times 10^{-04}$	$2,03 \times 10^{-04}$	$7,81 \times 10^{-05}$	$4,06 \times 10^{-04}$	$8,44 \times 10^{-04}$
Опытная 1-28	$1,66 \times 10^{-04}$	$2,16 \times 10^{-04}$	$8,30 \times 10^{-05}$	$4,32 \times 10^{-04}$	$8,96 \times 10^{-04}$
Опытная 1-29	$1,61 \times 10^{-04}$	$2,10 \times 10^{-04}$	$8,06 \times 10^{-05}$	$4,19 \times 10^{-04}$	$8,71 \times 10^{-04}$
Опытная 1-30	$1,15 \times 10^{-04}$	$1,15 \times 10^{-04}$	$1,76 \times 10^{-04}$	$2,73 \times 10^{-04}$	$6,78 \times 10^{-04}$
Опытная 2-1	$1,77 \times 10^{-04}$	$2,30 \times 10^{-04}$	$8,85 \times 10^{-05}$	$4,60 \times 10^{-04}$	$9,56 \times 10^{-04}$
Опытная 2-2	$1,75 \times 10^{-04}$	$2,28 \times 10^{-04}$	$8,77 \times 10^{-05}$	$4,56 \times 10^{-04}$	$9,47 \times 10^{-04}$
Опытная 2-3	$1,78 \times 10^{-04}$	$2,31 \times 10^{-04}$	$8,89 \times 10^{-05}$	$4,62 \times 10^{-04}$	$9,60 \times 10^{-04}$
Опытная 2-4	$1,73 \times 10^{-04}$	$2,25 \times 10^{-04}$	$8,66 \times 10^{-05}$	$4,50 \times 10^{-04}$	$9,35 \times 10^{-04}$
Опытная 2-5	$1,79 \times 10^{-04}$	$2,32 \times 10^{-04}$	$8,93 \times 10^{-05}$	$4,64 \times 10^{-04}$	$9,64 \times 10^{-04}$
Опытная 2-6	$1,72 \times 10^{-04}$	$2,24 \times 10^{-04}$	$8,62 \times 10^{-05}$	$4,48 \times 10^{-04}$	$9,31 \times 10^{-04}$
Опытная 2-7	$1,79 \times 10^{-04}$	$2,33 \times 10^{-04}$	$8,97 \times 10^{-05}$	$4,66 \times 10^{-04}$	$9,69 \times 10^{-04}$
Опытная 2-8	$1,72 \times 10^{-04}$	$2,23 \times 10^{-04}$	$8,58 \times 10^{-05}$	$4,46 \times 10^{-04}$	$9,27 \times 10^{-04}$
Опытная 2-9	$1,80 \times 10^{-04}$	$2,34 \times 10^{-04}$	$9,01 \times 10^{-05}$	$4,68 \times 10^{-04}$	$9,73 \times 10^{-04}$
Опытная 2-10	$1,71 \times 10^{-04}$	$2,22 \times 10^{-04}$	$8,55 \times 10^{-05}$	$4,44 \times 10^{-04}$	$9,23 \times 10^{-04}$
Опытная 2-11	$1,81 \times 10^{-04}$	$2,35 \times 10^{-04}$	$9,05 \times 10^{-05}$	$4,71 \times 10^{-04}$	$9,77 \times 10^{-04}$
Опытная 2-12	$1,70 \times 10^{-04}$	$2,21 \times 10^{-04}$	$8,51 \times 10^{-05}$	$4,43 \times 10^{-04}$	$9,19 \times 10^{-04}$
Опытная 2-13	$1,86 \times 10^{-04}$	$2,42 \times 10^{-04}$	$9,30 \times 10^{-05}$	$4,84 \times 10^{-04}$	$1,00 \times 10^{-03}$
Опытная 2-14	$1,92 \times 10^{-04}$	$2,50 \times 10^{-04}$	$9,62 \times 10^{-05}$	$5,00 \times 10^{-04}$	$1,04 \times 10^{-03}$
Опытная 2-15	$1,90 \times 10^{-04}$	$2,46 \times 10^{-04}$	$9,48 \times 10^{-05}$	$4,93 \times 10^{-04}$	$1,02 \times 10^{-03}$
Опытная 2-16	$1,91 \times 10^{-04}$	$2,49 \times 10^{-04}$	$9,57 \times 10^{-05}$	$4,98 \times 10^{-04}$	$1,03 \times 10^{-03}$
Опытная 2-17	$1,89 \times 10^{-04}$	$2,45 \times 10^{-04}$	$9,43 \times 10^{-05}$	$4,91 \times 10^{-04}$	$1,02 \times 10^{-03}$
Опытная 2-18	$1,93 \times 10^{-04}$	$2,51 \times 10^{-04}$	$9,66 \times 10^{-05}$	$5,02 \times 10^{-04}$	$1,04 \times 10^{-03}$
Опытная 2-19	$1,88 \times 10^{-04}$	$2,44 \times 10^{-04}$	$9,39 \times 10^{-05}$	$4,88 \times 10^{-04}$	$1,01 \times 10^{-03}$
Опытная 2-20	$1,94 \times 10^{-04}$	$2,52 \times 10^{-04}$	$9,71 \times 10^{-05}$	$5,05 \times 10^{-04}$	$1,05 \times 10^{-03}$
Опытная 2-21	$1,87 \times 10^{-04}$	$2,43 \times 10^{-04}$	$9,35 \times 10^{-05}$	$4,86 \times 10^{-04}$	$1,01 \times 10^{-03}$
Опытная 2-22	$1,95 \times 10^{-04}$	$2,54 \times 10^{-04}$	$9,76 \times 10^{-05}$	$5,07 \times 10^{-04}$	$1,05 \times 10^{-03}$
Опытная 2-23	$1,90 \times 10^{-04}$	$2,48 \times 10^{-04}$	$9,52 \times 10^{-05}$	$4,95 \times 10^{-04}$	$1,03 \times 10^{-03}$
Опытная 2-24	$1,96 \times 10^{-04}$	$2,55 \times 10^{-04}$	$9,80 \times 10^{-05}$	$5,10 \times 10^{-04}$	$1,06 \times 10^{-03}$
Опытная 2-25	$1,97 \times 10^{-04}$	$2,56 \times 10^{-04}$	$9,85 \times 10^{-05}$	$5,12 \times 10^{-04}$	$1,06 \times 10^{-03}$
Опытная 2-26	$1,98 \times 10^{-04}$	$2,57 \times 10^{-04}$	$9,90 \times 10^{-05}$	$5,15 \times 10^{-04}$	$1,07 \times 10^{-03}$
Опытная 2-27	$1,09 \times 10^{-04}$	$1,09 \times 10^{-04}$	$1,67 \times 10^{-04}$	$2,59 \times 10^{-04}$	$6,44 \times 10^{-04}$
Опытная 2-28	$1,06 \times 10^{-04}$	$1,06 \times 10^{-04}$	$1,63 \times 10^{-04}$	$2,52 \times 10^{-04}$	$6,26 \times 10^{-04}$
Опытная 2-29	$1,06 \times 10^{-04}$	$1,06 \times 10^{-04}$	$1,63 \times 10^{-04}$	$2,53 \times 10^{-04}$	$6,29 \times 10^{-04}$
Опытная 2-30	$1,07 \times 10^{-04}$	$1,07 \times 10^{-04}$	$1,64 \times 10^{-04}$	$2,54 \times 10^{-04}$	$6,31 \times 10^{-04}$

По результатам расчёта экспозиции установлено, что средние значения для опытной группы 1 составили: НДМА – $1,25 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,15 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день, НМЭА – $1,63 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,18 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день, НДБА – $6,27 \times 10^{-5}$ ($\pm 0,65 \times 10^{-5}$)

мг/кг м.т. в день, НДПА – $3,26 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,34 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день, при общей экспозиции $6,77 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,71 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день. Для опытной группы 2 средние значения экспозиции составили: НДМА - $1,81 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,12 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день, НМЭА – $2,35 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,15 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день, НДБА – $9,05 \times 10^{-5}$ ($\pm 0,45 \times 10^{-5}$) мг/кг м.т. в день, НДПА - $4,71 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,25 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день, при общей экспозиции $9,77 \times 10^{-4}$ ($\pm 0,52 \times 10^{-4}$) мг/кг м.т. в день.

В ходе 28-дневного экспериментального исследования на белых беспородных крысах, получавших мясные консервы, предназначенные для детей раннего возраста, с содержанием N-нитрозоаминов в дозировках, соответствующих расчётной индивидуальной суточной экспозиции, по завершении периода воздействия установлены изменения биохимических показателей крови, представленные в Таблице 4.2. Полный перечень значений исследуемых биохимических показателей крови животных по завершении модельного эксперимента представлен в Приложении Г.

Таблица 4.2 – Результаты исследования биохимических показателей крови 8-недельных крыс после 4-недельного кормления мясными консервами для детского питания, содержащими N-нитрозоамины (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Биохимические показатели крови	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
АСТ (Е/л)	129 [119,5; 131,5]	209 [194,5; 219]	231 [215; 264,5]
АЛТ (Е/л)	70 [64;72,5]	80 [73;88]	111 [97;130]
ГГТ (Е/л)	3 [2; 3]	8 [7,5; 8]	9 [8; 9,5]
Щелочная фосфатаза (Е/л)	219 [189,5; 271]	299 [287,5; 391]	379 [290; 459]
Общий билирубин (мкмоль/л)	0,8 [0,6; 1,0]	0,8 [0,6; 1,2]	1,4 [1,3; 1,5]

Анализ данных по активности АЛТ, АСТ, ГГТ, щелочной фосфатазы и общего билирубина проведён с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни. Результаты анализа выявили статистически значимые различия ($p < 0,05$) между контрольной группой и обеими опытными группами (№ 1 и № 2), а также между первой и второй опытными группами. Полученные результаты свидетельствуют о развитии дозозависимого гепатотоксического эффекта у крыс в условиях 28-дневного модельного эксперимента с кормлением мясными

консервами, содержащими N-нитрозоамины в концентрациях, соответствующих реальному уровню их загрязнения продуктов детского питания. Динамика изменений визуализирована на Рисунке 4.2 [10].

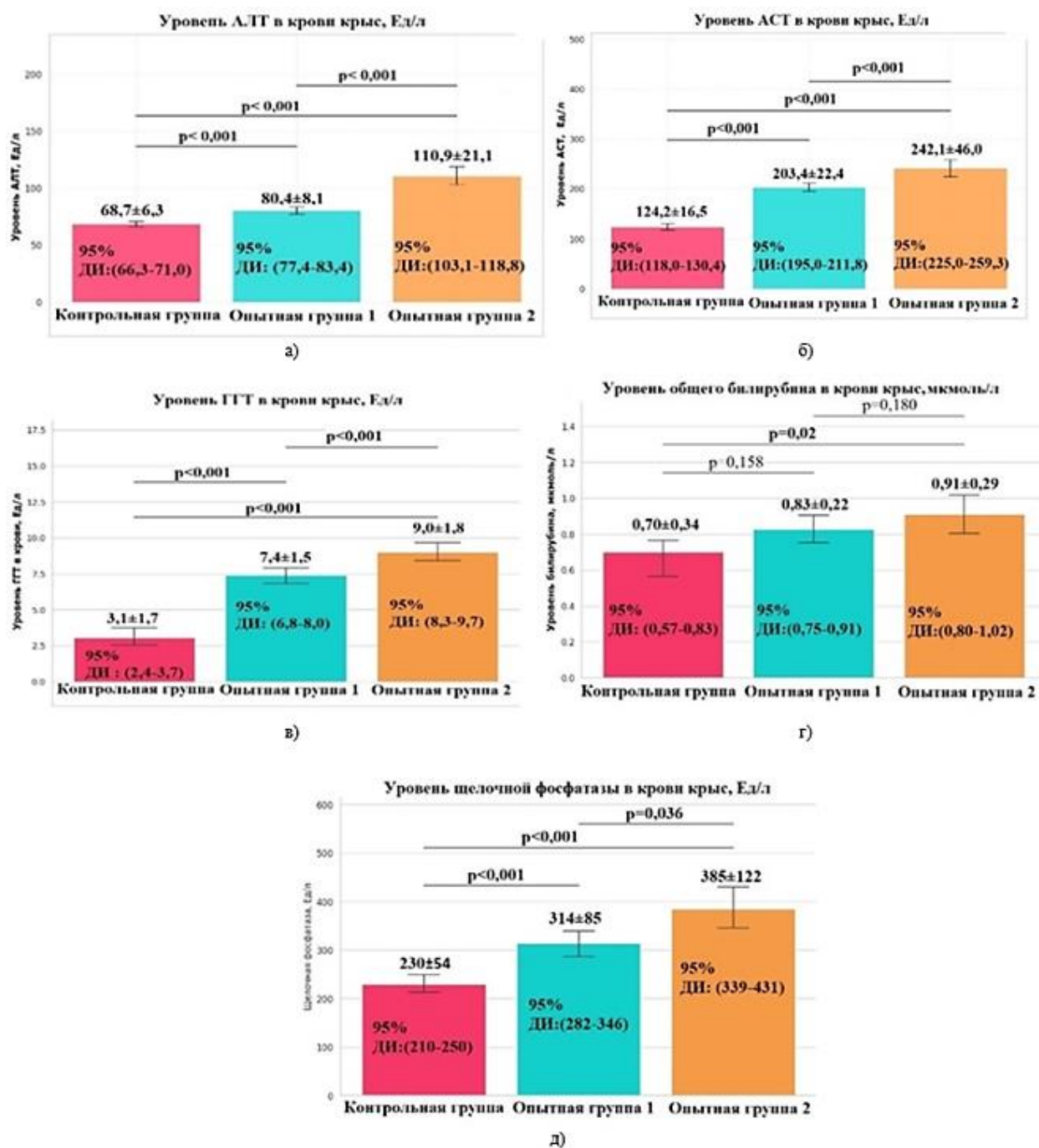


Рисунок 4.2 – Сравнительная оценка биохимических показателей функции печени у крыс после 4-недельного воздействия N-нитрозоаминов, содержащихся в мясных консервах: а) активность АЛТ, б) активность АСТ, в) активность ГГТ, г) уровень общего билирубина, д) активность ЩФ

На момент завершения 4-недельного эксперимента зафиксировано статистически значимое ($p < 0,05$) повышение активности печёночных ферментов в опытных группах по сравнению с контролем. Так, активность АЛТ составила $80,4 \pm 8,1$ Ед/л в группе № 1 и $110,9 \pm 21,1$ Ед/л в группе № 2 против $68,7 \pm 6,3$ Ед/л в контроле ($p < 0,001$), что соответствует увеличению в 1,2 и 1,6 раза соответственно. Аналогичная динамика (увеличение показателя в 1,6 и 1,9 раза) наблюдалась для АСТ: $203,4 \pm 22,4$ Ед/л и $242,1 \pm 46,0$ Ед/л соответственно против $124,2 \pm 16,5$ Ед/л в контроле ($p < 0,001$). Активность ГГТ также достоверно возросла в 2,4 и 2,9 раза: от $3,1 \pm 1,7$ Ед/л в контроле до $7,4 \pm 1,5$ Ед/л ($p < 0,001$) и $9,0 \pm 1,8$ Ед/л ($p < 0,001$) в опытных группах. Щелочная фосфатаза увеличилась с 230 ± 54 Ед/л в контроле до 314 ± 85 Ед/л и 385 ± 122 Ед/л соответственно (в 1,4 и 1,7 раза, $p < 0,001$). Уровень общего билирубина статистически значимо увеличился в группе № 2 – с $0,70 \pm 0,34$ мг/дл в контроле до $0,91 \pm 0,29$ мг/дл (в 1,3 раза, $p = 0,020$). В группе № 1 достоверных изменений уровня общего билирубина не отмечено ($0,83 \pm 0,22$ мг/дл; $p = 0,180$).

Результаты проведенных экспериментальных исследований показали статистически значимые ($p < 0,05$) изменения, свидетельствующие о гепатотоксическом действии N-нитрозоаминов, содержащихся в мясных консервированных продуктах. Анализ данных выявил дозозависимую динамику изменений биохимических показателей функции печени. Наиболее выраженные изменения наблюдались в активности ферментов печёночного спектра: в группе с максимальной дозой воздействия (опытная группа № 2) зарегистрировано статистически значимое ($p < 0,05$) трёхкратное повышение активности ГГТ по сравнению с контрольными значениями. Аналогичная статистически значимая ($p < 0,05$) тенденция отмечена для АСТ, что может указывать на развитие цитолитического синдрома.

Гистологическое исследование печёночной ткани выявило статистически значимые ($p = 0,01$) морфологические изменения в опытных группах по сравнению с контролем. Наблюдалась очаговая лимфоцитарно-макрофагальная

инфильтрация портальных трактов, а также увеличение количества клеток Купфера до $162,25 \pm 45,30$ в группе № 2 против $122,88 \pm 27,24$ в контроле. При этом различия между опытными группами не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,08$), что свидетельствует о нелинейном характере дозовой зависимости (Рисунок 4.3) [10].

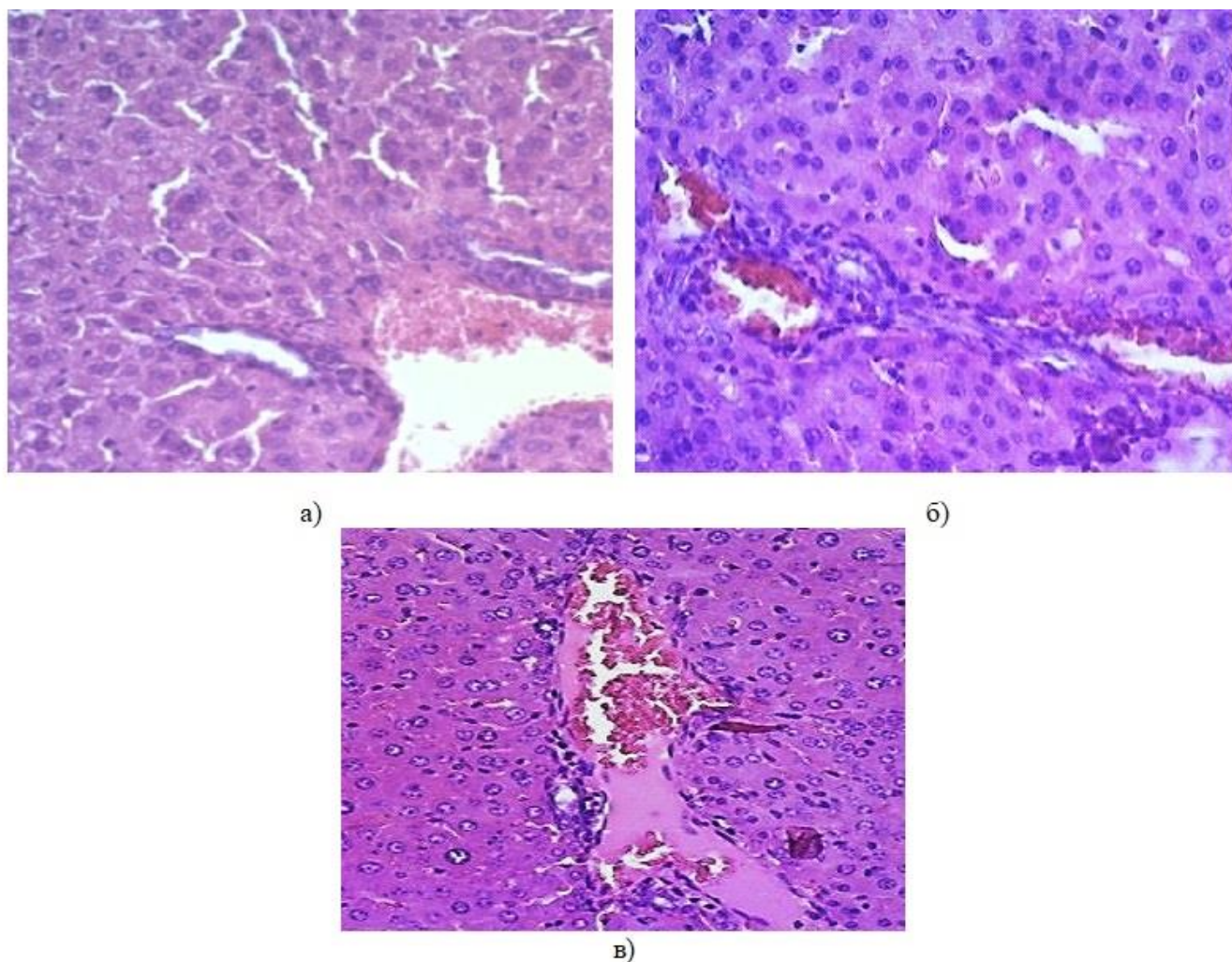


Рисунок 4.3 – Микрофотографии гистологических препаратов ткани печени крыс:

а) контрольная группа,

б) опытная группа №1 (потребление мясных консервов с суммарным содержанием N-нитрозаминов 7,7 мкг/кг продукта в течение 4 недель),

в) опытная группа №2 (потребление мясных консервов с суммарным содержанием N-нитрозаминов 11,0 мкг/кг продукта в течение 4 недель).

Окраска: гематоксилин-эозин. Увеличение $\times 400$.

Проведенное гистологическое исследование ткани печени у животных обеих опытных групп не обнаружило морфологических признаков, указывающих на развитие неопластических процессов или предопухолевых состояний.

Таким образом, полученные биохимические и гистологические данные демонстрируют высокую степень корреляции, что подтверждает формирование ранних воспалительных изменений в печёночной ткани на фоне хронической экспозиции N-нитрозоаминов. Особую значимость представляет выявленное повышение активности ГГТ, как биомаркера гепатотоксического действия исследуемых соединений. Установленные причинно-следственные связи обосновывают возможность использования активности ГГТ, в том числе в качестве биомаркера эффекта, для задач оценки риска для здоровья и гигиенического нормирования содержания N-нитрозоаминов в продуктах детского питания и формируют научную основу для построения адекватных моделей зависимости «доза–эффект» с последующим установлением безопасных уровней воздействия.

4.2 Установление зависимости «экспозиции – эффект (ответ)» и обоснование критериев неканцерогенного риска для здоровья детей раннего возраста по результатам модельного эксперимента

Для количественной оценки влияния суммарной дозы N-нитрозоаминов на уровни биохимических маркеров и, в частности, для определения дозы, не вызывающей значимых изменений изучаемых показателей, проведён регрессионный анализ, позволяющий количественно охарактеризовать зависимость «доза–эффект». Результаты определения реперного уровня, выполненные с использованием моделей логистической регрессии, представлены на Рисунке 4.4 [10].

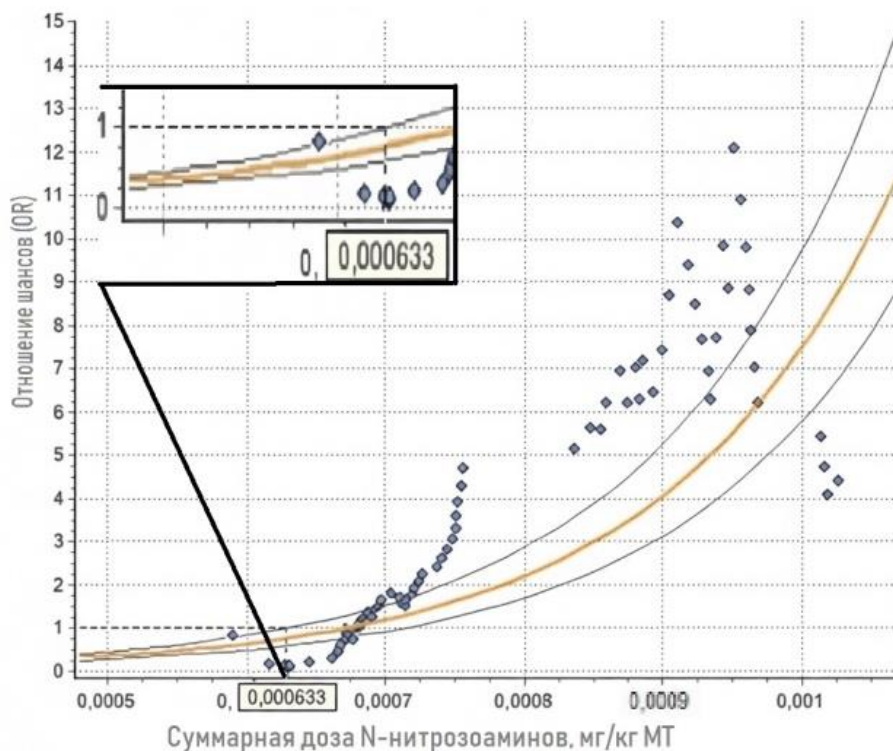


Рисунок 4.4 – Результаты определения реперного уровня на основе модели OR изменения уровня ГГТ при поступлении комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах для детского питания

Полученные в ходе математического моделирования результаты свидетельствуют о наличии статистически значимой ($p < 0,05$) дозозависимой связи между поступающей дозой комплекса N-нитрозоаминов и вероятностью изменения уровня ГГТ. Параметры логистической регрессионной модели характеризуются значением свободного члена (b_0), равным -6,719, что соответствует логарифму шансов при нулевой дозе, и коэффициентом регрессии (b_1) 7757,7, отражающим выраженное увеличение логарифма отношения шансов на единицу прироста дозы. Достоверность модели подтверждается значением F-статистики 224,54 ($p < 0,05$). Коэффициент детерминации (R^2) составил 0,766, что указывает на объяснение 76,6 % вариации вероятности изменения уровня ГГТ поступающей дозой N-нитрозоаминов.

В результате BMD-анализа установлен BMDL, составивший 0,63 мкг/кг массы тела. Полученные результаты демонстрируют, что увеличение дозы комплекса N-нитрозоаминов статистически значимо повышает вероятность

изменения уровня ГГТ, что соответствует ключевым критериям биомаркера для оценки риска здоровью.

В результате построения модели «доза–ответ» установлены параметры для количественной оценки неканцерогенного риска (Рисунок 4.5). Полученные результаты отражают связь между дозой комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста, и вероятностью развития печёночной дисфункции, оцениваемой по уровню ГГТ.

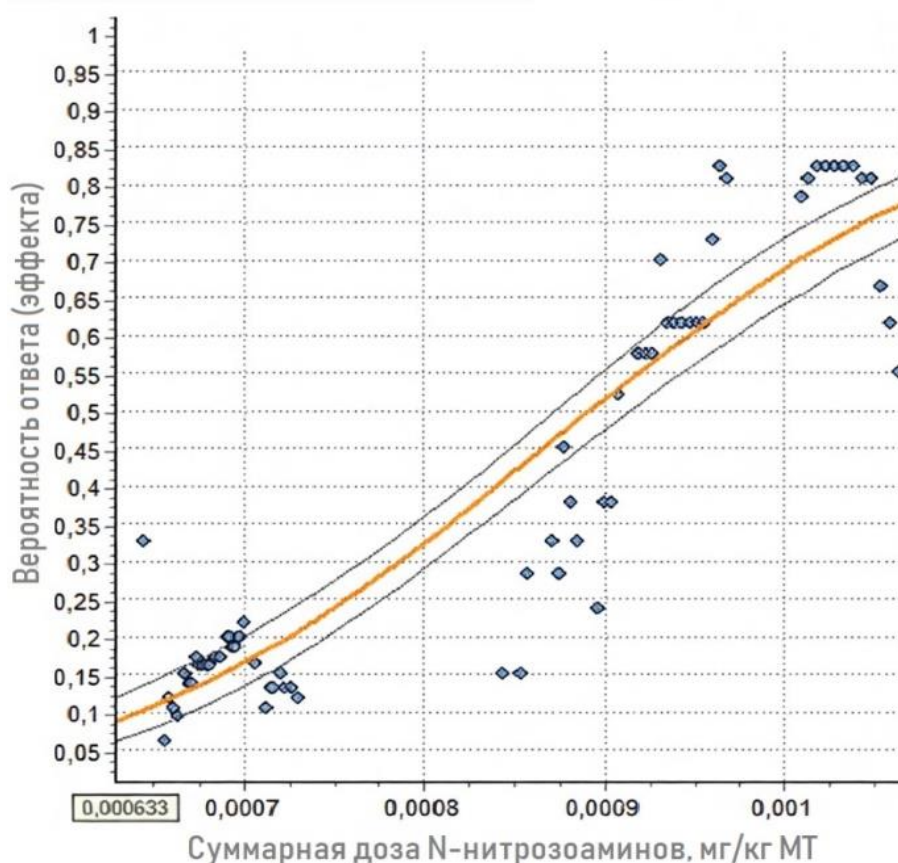


Рисунок 4.5 – Результаты модели «доза–ответ» (вероятность развития негативного ответа) при поступлении комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах для детского питания

Свободный член модели ($b_0 = - 2,303$) свидетельствует о низком исходном фоновом уровне риска при отсутствии воздействия N-нитрозоаминов, что соответствует физиологическому состоянию органа в условиях отсутствия нагрузки со стороны исследуемых веществ. Коэффициент регрессии ($b_1 = 3170,5$)

указывает на выраженную нелинейную зависимость: с увеличением дозы наблюдается экспоненциальный рост логарифма шансов (logit) развития патологических изменений в печени, что подтверждает биологическую активность комплекса N-нитрозоаминов. Статистическая значимость модели подтверждена значением F-критерия ($F = 32,28$; $p < 0,05$), что свидетельствует о надёжности установления связи между дозой и вероятностью развития дисфункции печени. Коэффициент детерминации ($R^2 = 0,39$) показывает, что вариация дозы N-нитрозоаминов объясняет 39,0 % общей вариабельности вероятности развития печёночной патологии, что представляет собой существенный вклад в формирование общего риска для здоровья детей раннего возраста.

Установленное значение BMDL на уровне 0,63 мкг/кг массы тела может быть принят в качестве отправной точки при определении допустимой суточной дозы комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста. В соответствии с методологией, регламентированной Евразийской экономической комиссией, определение ДСД предполагает использование значений BMDL, установленного экспериментально, и применение модифицирующего фактора (коэффициента запаса) [26, 93].

При проведении экстраполяции результатов эксперимента для расчёта ДСД для суммарного поступления N-нитрозоаминов использован модифицирующий фактор (МФ), характеризующий степень соответствия условий экспериментального исследования условиям реального воздействия. При этом учитывались следующие факторы:

- 1) минимальное отличие уровня экспозиции от реального потребления (принимается за 2). В настоящем исследовании проведён модельный эксперимент, максимально приближенный к условиям реального потребления. В связи с этим, учитывая незначительные различия между экспериментальной экспозицией и реальным потреблением, применён МФ, равный 2.

2) принятие BMD (BMDL) в качестве отправного пункта для установления ДСД. В рамках настоящего исследования значение BMDL определено на основе регрессионного анализа зависимости «доза-эффект» для ГГТ, связанного с развитием печёночной дисфункции у молодых особей лабораторных крыс. В результате этого МФ равен 4.

3) модифицирующий фактор, учитывающий экстраполяцию результатов исследований при кратковременном воздействии на сценарии хронического воздействия (воздействие в период от месяца до 1 года). В настоящем исследовании экспозиция продолжалась кратковременно, в течение 4 недель, согласно дизайну эксперимента. В связи с этим, для экстраполяции результатов, полученных при кратковременном воздействии на сценарий хронического воздействия, применён модифицирующий фактор, величина которого составила 4.

4) фактор, учитывающий межвидовую экстраполяцию с учётом одного вида животного. В эксперименте использовался один вид животного (крысы), вследствие этого величина МФ составила 10.

Итоговый модифицирующий фактор, необходимый для расчёта ДСД, представляет собой произведение вышеперечисленных МФ, равный 360.

В рамках настоящего исследования, в соответствии с утверждённой методологией, ДСД N-нитрозоаминов определено как отношение уровня BMDL, составляющего 0,63 мкг/кг массы тела, к модифицирующему фактору.

Полученное значение ДСД суммарного поступления N-нитрозоаминов (N-НДМА, N-МЭНА, N-НДБА, N-НДПА) с мясными консервами, предназначенных для питания детей раннего возраста составило 0,00175 мкг на кг массы тела.

Для оценки неканцерогенного риска, связанного с поступлением комплекса N-нитрозоаминов с мясными консервами, предназначенных для питания детей раннего возраста, установлена величина ДСД на основе токсикологических данных, полученных в ходе экспериментального моделирования. Вместе с тем, учитывая канцерогенный потенциал соединений данного класса, проведена верификация установленной ДСД по критерию как неканцерогенного (на основе

эволюционного моделирования), так и канцерогенного риска. Результаты количественной оценки неканцерогенного риска (nCR) при применении установленной ДСД, в соответствии с требованиями ЕЭК показали наличие допустимого (приемлемого) уровня риска для здоровья населения к 70 годам ($6,28 \times 10^{-5}$ при $nCR \leq 1 \times 10^{-4}$). Кроме того, ДСД удовлетворяет критерию допустимого канцерогенного риска, так как доза, обеспечивающая его допустимый уровень при поступлении комплекса N-нитрозоаминов (0,0604 мкг/кг массы тела), превышает установленную ДСД. Расчёт канцерогенного риска проведён с учётом вклада каждого N-нитрозоамина, входящего в комплекс.

В качестве меры канцерогенной опасности принято значение фактора наклона при пероральном поступлении (slope factor oral, SFO), равное 51 (мг/кг/день)⁻¹, что соответствует показателю для N-НДМА, поскольку это соединение обладает наибольшим фактором канцерогенного потенциала среди выявленных соединений данного класса. Расчёт дозы, обеспечивающей приемлемый уровень канцерогенного риска (1×10^{-4}), показал значение на уровне $CR = 2,14 \times 10^{-6}$ мкг/кг массы тела в день (Рисунок 4.6).

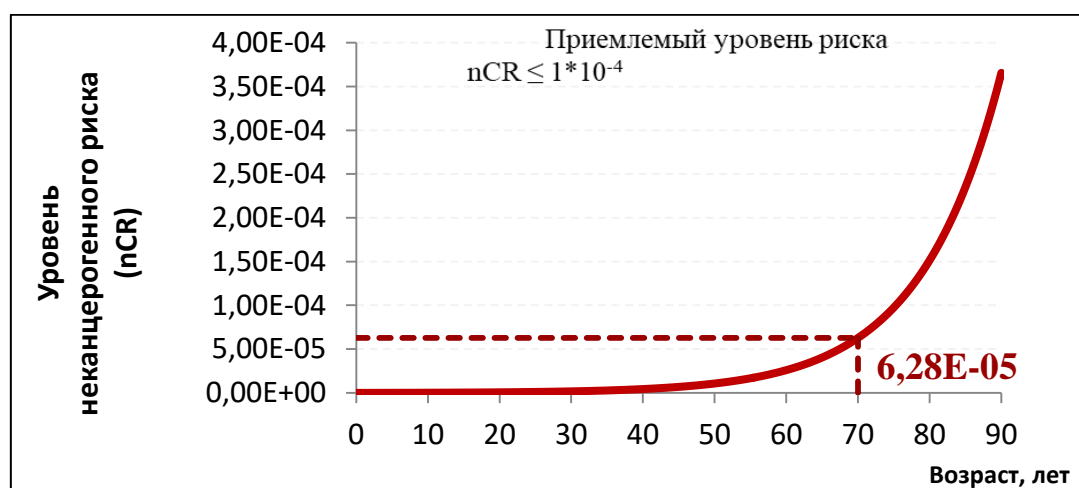


Рисунок 4.6 – Верификация установленной ДСД комплекса N-нитрозоаминов, поступающего с мясными консервами, предназначенных для питания детей раннего возраста, по критерию как неканцерогенного риска на основе эволюционного моделирования

Сопоставление рассчитанной дозы по критерию канцерогенного риска с ранее установленной ДСД для неканцерогенного риска (0,00175 мкг/кг/сут) показало, что последняя не превышает уровень, соответствующий приемлемому канцерогенному риску.

При интерпретации количественных показателей риска необходимо учитывать неопределенность, связанную с применением шкалы пожизненного риска. Категорирование неканцерогенного риска выполнено в соответствии с действующей методикой (Р 2.1.10.3968-23), предназначенной для оценки хронических эффектов при длительной экспозиции. Её применение для периода воздействия, ограниченного возрастом 6–36 месяцев, является консервативным методологическим допущением, поскольку данная шкала формально не учитывает возможные восстановительные процессы после прекращения экспозиции. Это заложено в подходе для обеспечения «запаса прочности» при оценке риска для развивающегося организма, где даже временное токсическое воздействие в критический период рассматривается как значимое неблагоприятное событие.

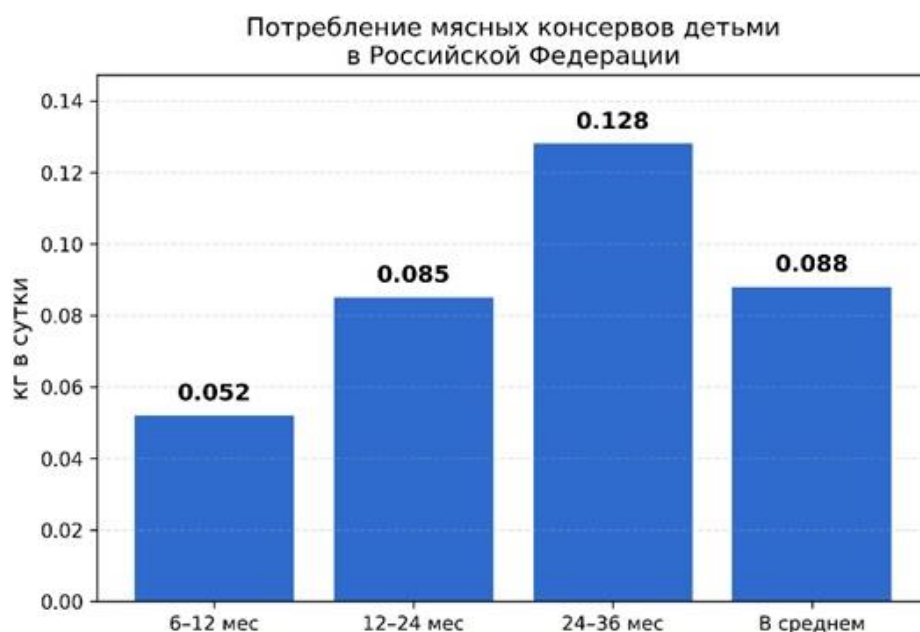
Таким образом, предложенное значение ДСД обеспечивает безопасность для здоровья детей раннего возраста как от неканцерогенных, так и канцерогенных эффектов, ассоциированных с поступлением комплекса N-нитрозоаминов с мясными консервами. Следовательно, величина ДСД может быть использована для расчёта МДУ с учётом контингента и объёмов потребления мясных консервов.

ГЛАВА 5. ОБОСНОВАНИЕ ДОПУСТИМОГО УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ КОМПЛЕКСА N-НИТРОЗОАМИНОВ В МЯСНЫХ КОНСЕРВАХ ДЛЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ РЕЗУЛЬТАТОВ ОЦЕНКИ КАНЦЕРОГЕННОГО И НЕКАНЦЕРОГЕННОГО РИСКОВ

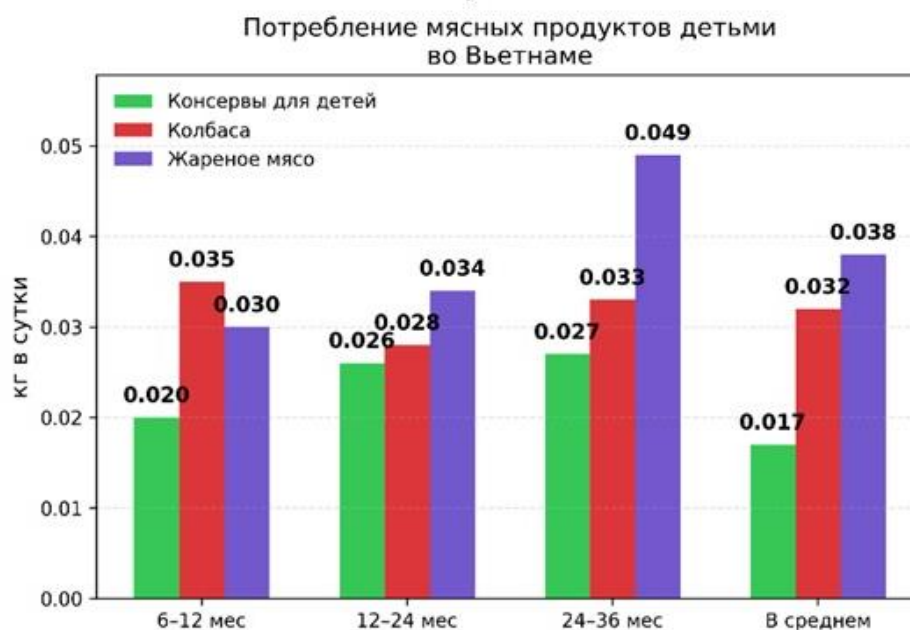
5.1 Оценка риска для здоровья детей раннего возраста при поступлении комплекса N-нитрозоаминов с мясными консервами, на основе установленных параметров экспозиции

Сравнительная оценка риска для здоровья основана на фактических данных о потреблении мясных консервов детьми в Российской Федерации и Социалистической Республике Вьетнам, которые демонстрируют существенные различия в объёмах и структуре рациона [92].

Проведённое исследование по установлению фактического потребления мясных консервов детьми раннего возраста показало существенные различия между Российской Федерацией и Социалистической Республикой Вьетнам. Среднесуточный объём потребления в РФ составил $0,088 \pm 0,022$ кг/сут, тогда как в Социалистической Республике Вьетнам – $0,017 \pm 0,0022$ кг/сут, что в 5,2 раза ниже (Рисунок 5.1).



а)



б)

Рисунок 5.1 – Сравнительная оценка потребления детьми раннего возраста мясных консервов в Российской Федерации и Социалистической Республике Вьетнам по результатам раздаточного анкетирования:

Вьетнам по результатам раздаточного анкетирования:
а) Российская Федерация, б) Социалистическая Республика Вьетнам

Установленное различие в уровне экспозиции обусловлено спецификой пищевых привычек и традиционного рациона питания детей в Социалистической Республике Вьетнам. Как показывают данные по потреблению различных видов мясной продукции (Рисунок 5.1) вьетнамские дети в возрасте от 6 до 36 месяцев

преимущественно получают жареное мясо (среднесуточное потребление – $0,038 \pm 0,006$ кг/сут) и колбасные изделия ($0,032 \pm 0,02$ кг/сут). При этом потребление мясных консервов, как готового продукта, остаётся минимальным и составляет $0,017 \pm 0,002$ кг/сут. По результатам определения фактического содержания приоритетных N-нитрозоаминов установлено медианное значение суммарного содержания четырёх исследуемых соединений (N-НДМА, N- МЭНА, N-НДПА, N-НДБА) в мясных консервах, реализуемых на территории Российской Федерации, составившее $0,00435 [0,00413; 0,00701]$ мг/кг, а в выборке аналогичной продукции из Социалистической Республики Вьетнам – $0,00465 [0,0020; 0,0116]$ мг/кг (Me[Q1;Q3]). Результаты сравнительного анализа показали, что медианное суммарное содержание N-нитрозоаминов в мясных консервах, отобранных на потребительском рынке Социалистической Республики Вьетнам, на 33 % превышает аналогичный показатель для продукции, реализуемой на территории Российской Федерации. Однако применение непараметрического U-критерия Манна-Уитни не выявило статистически значимых различий между исследуемыми выборками ($U = 153,0; p = 0,662$).

На основании полученных данных можно утверждать, что уровень совокупной контаминации мясных консервов, предназначенных для питания детей раннего возраста, N-нитрозоаминами на рынках Российской Федерации и Социалистической Республики Вьетнам является статистически сопоставимым. Исходные данные по содержанию отдельных N-нитрозоаминов во всех проанализированных образцах мясных консервов из России и Вьетнама представлены в Приложении Д.

Используя полученные количественные параметры для оценки риска и фактические объёмы потребления проведена оценка риска для здоровья детей раннего возраста при поступлении комплекса N-нитрозоаминов с мясными консервами, результаты которой представлены в Таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Оценка риска здоровью в отношении целевой группы населения, обусловленного содержанием комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво

присутствующих в мясных консервах для питания детей раннего возраста, реализуемых на территории Российской Федерации и Социалистической Республике Вьетнам

Показатель		Мясные консервы, предназначенные для детей раннего возраста, реализуемые на двух территориях	
		РФ	СРВ
Комплекс N-нитрозоаминов	Концентрация в продукте мкг/кг продукта (Me (Q1; Q3))	4,4 [4,0; 7,0]	5,8 [2,9; 13,1]
	Среднесуточная доза (для неканцерогенного риска), мкг/кг м.т.	$2,93 \times 10^{-6}$	$9,73 \times 10^{-7}$
	Среднесуточная доза (для канцерогенного риска), мкг/кг м.т.	$1,26 \times 10^{-6}$	$3,43 \times 10^{-7}$
Фактический объём потребления мясных консервов, кг/сут		$0,088 \pm 0,022$	$0,017 \pm 0,0022$
Коэффициент опасности (HQ)		1,67	0,38
Канцерогенный риск (CR)		$2,49 \times 10^{-5}$	$6,45 \times 10^{-6}$
Количественный неканцерогенный риск (nCR)		$1,88 \times 10^{-4}$	$9,92 \times 10^{-5}$

Проведённая оценка канцерогенного и неканцерогенного рисков для детского населения, связанного с пероральным поступлением N-нитрозоаминов с мясными консервами, позволила получить количественные показатели для Российской Федерации и Социалистической Республики Вьетнам. Сравнение значений выявило различия в профиле риска между странами. Для детского населения обеих стран величина канцерогенного риска (CR) находится в диапазоне 10^{-6} – 10^{-5} (Россия: $2,49 \times 10^{-5}$; Вьетнам: $6,45 \times 10^{-6}$), что ниже установленного гигиенического критерия 1×10^{-4} и соответствует допустимому (приемлемому) уровню.

Оценка неканцерогенной опасности показала различную картину. Для детского населения Вьетнама как коэффициент опасности (HQ = 0,38), так и количественный неканцерогенный риск (nCR = $9,92 \times 10^{-5}$), соответствуют допустимому (приемлемому) уровню. Для Российской Федерации ситуация иная: коэффициент опасности (HQ = 1,67) превышает пороговое значение, равное 1, что характеризует его как настораживающий уровень риска. Рассчитанный количественный показатель неканцерогенного риска (nCR = $1,88 \times 10^{-4}$) также

находится в диапазоне настораживающего уровня индивидуального пожизненного риска ($1,1 \times 10^{-4}$ – $1,0 \times 10^{-3}$). Согласно методологии оценки риска такой уровень не является приемлемым для населения в целом и его проявление требует разработки и проведения плановых оздоровительных мероприятий, направленных на контроль основных источников химического загрязнения.

Важно отметить, что выявленный настораживающий уровень неканцерогенного риска в России формируется на фоне соблюдения нормативов для отдельных соединений (например, медианная концентрация N-НДМА составила 0,001 мг/кг). Это позволяет утверждать, что комплексное воздействие исследованных N-нитрозоаминов (N-НДМА, N-МЭНА, N-НДПА, N-НДБА) может приводить к риску даже при отсутствии превышений по каждому веществу в отдельности.

Таким образом, результаты проведённой оценки свидетельствуют о допустимом уровне как канцерогенного, так и неканцерогенного риска для здоровья детского населения Социалистической Республики Вьетнам. Для Российской Федерации, напротив, на фоне допустимого канцерогенного риска установлен настораживающий уровень неканцерогенной опасности, формируемый комплексным воздействием исследуемых N-нитрозоаминов. Данное обстоятельство указывает на актуальность разработки МДУ содержания комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующих в мясных консервах для детского питания.

5.2 Обоснование МДУ содержания комплекса N-нитрозоаминов, поступающих с мясными консервами для детей раннего возраста

Расчётная величина допустимого уровня содержания комплекса N-нитрозоаминов, поступающих с мясными консервами для детей раннего возраста, в соответствии с Методическими указаниями по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека, установлена на уровне 0,2 мкг/кг продукта и основана на ДСД (0,00175 мкг/ кг массы тела), разработанной в ходе настоящего исследования.

Для управления рисками здоровью детей раннего возраста предлагается использование гигиенического норматива для комплекса N-нитрозоаминов устойчивого присутствующих в мясных консервах с формулировкой «не допускаются» на уровне нижнего предела обнаружения (0,2 мкг/кг) применённой методики. Это обусловлено вариабельностью вклада отдельных соединений в токсическое действие и отсутствием возможности проведения адекватной оценки рисков для каждого компонента в отдельности. Установление данного значения обеспечивает соответствие критериям приемлемости (допустимости) канцерогенного и неканцерогенного рисков и создаёт регуляторную основу для контроля всей группы соединений, включая НДЭА как вероятный канцероген для человека, неидентифицируемый в исследуемых образцах (содержание ниже НПО применяемой аналитической методики).

При принятии решения о применении нормативных величин, основанных на результатах оценки риска, необходим критический анализ неопределённостей оценки риска, обусловленных, в том числе методологическими допущениями.

В связи с этим представляется необходимым выделить основные источники неопределённости и ограничения выполненной оценки риска здоровью целевой

группы населения при потреблении мясных консервов, содержащих комплекс N-нитрозоаминов.

Неопределённости, связанные с экстраполяцией экспериментальных данных, полученных в 28-дневном эксперименте на лабораторных животных, на детскую популяцию. Ключевые параметры оценки риска – реперная доза и допустимая суточная доза – установлены на основе моделирования зависимости «доза-эффект» у крыс линии Вистар с последующим применением модифицирующих факторов. Данный подход соответствует общепринятой методологии обоснования нормативных величин, однако неизбежно вносит элемент неопределённости в абсолютные значения производных нормативов при их переносе на человеческую популяцию.

Дополнительным ограничением является использование в качестве лимитирующего показателя при обосновании реперного уровня активности гамма-глутамилтрансферазы. Выбор данного биомаркера обусловлен его наибольшей чувствительностью к воздействию комплекса нитрозоаминов, что подтверждено статистически значимой дозозависимой моделью. Вместе с тем, ГГТ не является специфичным маркером экспозиции именно к данному классу соединений, а отражает интегральный ответ гепатобилиарной системы на токсическое воздействие. Применительно к детям раннего возраста интерпретация этого показателя в качестве реперного уровня требует верификации независимыми методами, что в настоящем исследовании реализовано посредством гистологического подтверждения морфологических изменений в ткани печени.

Оценка экспозиции и токсичности проводилась для конкретного устойчивого комплекса N-нитрозоаминов, идентифицированного в мясных консервах для детского питания в том качественном и количественном соотношении, которое характерно для данной продукции. Такой подход максимально приближает экспериментальную модель к условиям реальной экспозиции и позволяет корректно оценить интегральный эффект

комбинированного действия, однако ограничивает возможность количественного выделения долевого вклада каждого из компонентов в формирование наблюдаемого гепатотоксического эффекта и, соответственно, в величину канцерогенного и неканцерогенного риска.

Неопределённость этапа оценки экспозиции связана с методом получения исходных данных о фактическом потреблении мясных консервов детьми раннего возраста. Информация, полученная путём анкетирования родителей на репрезентативных выборках в Российской Федерации и Социалистической Республике Вьетнам, является наиболее доступным и широко применяемым в гигиенической практике инструментом оценки пищевых привычек населения. Вместе с тем, социологические методы сбора информации сопряжены с вероятностью систематических и случайных погрешностей, субъективностью оценки объёмов потребления и вариабельностью интерпретации вопросов.

Указанные источники неопределённости и методологические ограничения не снижают достоверности сформулированных выводов и обоснованности предложенных нормативных решений. На этапе разработки гигиенического норматива применён механизм, целенаправленно компенсирующий влияние выявленных неопределённостей. Установление максимально допустимого уровня содержания комплекса N-нитрозоаминов на уровне нижнего предела обнаружения аналитической методики (0,2 мкг/кг) с формулировкой «не допускаются» представляет собой сверхконсервативную регуляторную меру. Данный подход гарантирует, что даже в условиях потенциальной вариабельности качественного и количественного состава комплекса, неполноты данных о комбинированном действии отдельных компонентов, ограниченной специфичности использованного биомаркера и возможных погрешностей оценки экспозиции достигаемая степень защиты здоровья детей раннего возраста в полной мере соответствует критериям приемлемости как канцерогенного, так и неканцерогенного риска.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что ведущая роль мясного прикорма как обязательного элемента питания детей раннего возраста сохраняет свою актуальность в формировании адекватного нутритивного статуса [77, 129, 132, 139, 156, 211]. Определено, что данный продукт является значимым источником незаменимых нутриентов, однако одновременно является потенциальным путём экспозиции химическими контаминантами для наиболее чувствительной группы населения [11, 39, 109, 128, 136, 138, 163, 199].

Известно, что к числу веществ, способных выступать в роли таких контаминантов, непреднамеренно присутствующих в мясных продуктах детского питания и формирующих потенциальную опасность, относятся различные химические соединения, включая микотоксины и технологические примеси, а также N-нитрозоамины [122, 126, 131, 151, 163, 188]. Так, например, N-нитрозоамины, классифицированные Международным агентством по изучению рака (IARC) как вероятные канцерогены для человека, представляют собой классические генотоксические канцерогены [176]. Их канцерогенный потенциал подтверждён в хронических экспериментах на животных, демонстрирующих развитие злокачественных новообразований в органах-мишенях, преимущественно в печени, пищеводе и носовой полости [54, 153, 186, 192, 203, 176, 186, 212]. В острых экспериментах воздействие N-нитрозоаминов приводит к выраженным гепатотоксическим эффектам, включая повышение активности печеночных ферментов и развитие некротических изменений в ткани печени. Механизм действия связан с метаболической активацией с образованием алкилирующих агентов, способных вызывать повреждения ДНК и инициировать процесс канцерогенеза. Установленная способность к синергетическому взаимодействию в составе многокомпонентных смесей, характерных для

реального загрязнения пищевых продуктов, дополнительно повышает совокупную канцерогенную и гепатотоксическую опасность.

В этой связи, происходящие в организме ребёнка изменения, возникающие при хроническом воздействии данных веществ даже в низких дозах, вызывают обоснованный научный интерес. На основании анализа литературных данных показана значительная роль влияния химических контаминантов, поступающих с пищей, на здоровье детей раннего возраста, что делает актуальной проблемой оценку риска для здоровья в отношении приоритетных потенциально опасных веществ. Установлено, что решение данной задачи сдерживается методологическим пробелом – отсутствием формализованных процедур для ранжирования выявленных контаминантов по степени опасности, что затрудняет принятие научно обоснованных решений о приоритетности проведения оценки риска здоровью и, при необходимости, установления гигиенических нормативов. При этом современные принципы нормирования, ориентированные на оценку изолированных веществ, не учитывают риски, формируемые при их устойчивой коэкзистенции в пищевых продуктах, в частности, при совместном присутствии соединений, относящихся к одной группе и обладающих однонаправленным негативным действием на здоровье, что создает дополнительную сложность для принятия управленческих решений в области обеспечения безопасности детского питания.

В ходе исследования предложен усовершенствованный подход к установлению приоритетности потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах [39].

В результате апробации предложенного подхода на основании химико-аналитической идентификации контаминантов в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста потенциально опасными непреднамеренно присутствующими загрязнителями, определён комплекс N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующий в данной продукции, с

концентрацией 4,4 [4,0; 7,0] мкг/кг продукта в России и 5,8 [2,9; 13,1] мкг/кг продукта во Вьетнаме.

Разработан дизайн модельного эксперимента, имитирующего условия реального поступления комплекса N-нитрозоаминов устойчиво присутствующих в мясных консервах, с учётом возрастной динамики объёма потребления пищевого продукта, предназначенных для питания детей раннего возраста, направленный на изучение неканцерогенных эффектов с установлением зависимости «экспозиция–эффект (ответ)» и обоснования критериев неканцерогенного риска для здоровья детей [10, 114, 208].

Экспериментально установлена дозозависимая гепатотоксичность комплекса N-нитрозоаминов, проявляющаяся повышением активности ГГТ с $3,1 \pm 1,7$ Ед/л в контроле до $7,4 \pm 1,5$ Ед/л ($p < 0,001$) и $9,0 \pm 1,8$ Ед/л ($p < 0,001$) в опытных группах, а также развитием ранних воспалительных изменений в печени при содержании N-нитрозоаминов в продукте 7,7 мкг/кг и 11,0 мкг/кг [10].

По данным экспериментального исследования установлено, что определение активности гамма-глутамилтрансферазы – неспецифического индикатора повреждения печени – может быть использовано в качестве биомаркера эффекта к комплексу N-нитрозоаминов для целей оценки неканцерогенного риска [10].

По результатам математического моделирования «экспозиция–эффект» определён реперный уровень (BMDL) 0,63 мкг/кг массы тела и параметры для количественной оценки неканцерогенного риска $P=1/(1+ \exp(-(-2,30 + 3170,5 \times \text{экспозиция})))$. С применением модифицирующих факторов (МФ=320, включая поправки: близость эксперимента к реальным условиям МФ = 2, использование BMDL МФ = 4, экстраполяцию с краткосрочного на хроническое воздействие МФ = 4, межвидовую экстраполяцию МФ=10) к реперному уровню установлена допустимая суточная доза 0,00175 мкг/кг массы тела [10, 60].

Верифицирована ДСД по критериям приемлемости как канцерогенного ($CR < 1 \times 10^{-4}$), так и неканцерогенного ($nCR = 6,28 \times 10^{-5}$ при $nCR \leq 1 \times 10^{-4}$) рисков на основе результатов эволюционного моделирования.

Количественная и полуколичественная оценка риска показала, что потребление мясных консервов, содержащих комплекс N-нитрозоаминов в выявленных концентрациях, формирует настораживающий уровень неканцерогенного риска для детей раннего возраста в Российской Федерации ($HQ = 1,67$; $nCR = 1,88 \times 10^{-4}$), тогда как во Вьетнаме риск является допустимым ($HQ = 0,38$; $nCR = 9,92 \times 10^{-5}$) [60].

Научно обоснована необходимость нормирования комплекса N-нитрозоаминов в связи с устойчивым их присутствием, с учётом вариабельности вклада отдельных соединений и невозможностью оценки риска для каждого представителя в отдельности.

Установлен максимально-допустимый уровень содержания комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста, равный 0,2 мкг/кг продукта.

Предложен гигиенический норматив содержания комплекса N-нитрозоаминов с формулировкой «не допускаются» на уровне нижнего предела чувствительности метода их определения (0,2 мкг/кг), обеспечивающий соответствие критериям приемлемости (допустимости) как канцерогенного, так и неканцерогенного рисков, что позволяет контролировать совокупное содержание всех выявляемых соединений данной группы в исследуемых пищевых продуктах.

ВЫВОДЫ

1. Разработанные методические подходы к идентификации потенциально опасных химических контаминантов в пищевых продуктах, дополнены критериями интегральной оценки опасности и категорированием веществ по величине потенциальной опасности, что позволило обосновать отнесение N-нитрозоаминов к приоритетным потенциально опасным непреднамеренным химическим контаминантам в мясных консервах для детского питания.

2. По результатам модельного эксперимента, имитировавшего поступление комплекса N-нитрозоаминов в дозах, эквивалентных потреблению мясных консервов для детского питания, установлено, что повышение уровня ГГТ статистически значимо ассоциировано с их воздействием. Реперная доза, вызывающая значимое изменение уровня ГГТ, составила 0,63 мкг/кг массы тела.

3. Обоснованная и верифицированная с помощью эволюционного моделирования ДСД для комплекса N-нитрозоаминов на уровне 0,00175 мкг/кг массы тела, верифицированной с помощью эволюционного моделирования подтвердила, что при таком уровне воздействия обеспечивается допустимый как неканцерогенный ($nCR = 6,04 \times 10^{-5}$ при $nCR \leq 1 \times 10^{-4}$), так и канцерогенный риск ($CR < 1 \times 10^{-4}$). Получены количественные параметры зависимости «доза–ответ» ($b_0 = -2,3$; $b_1 = 3170,5$) для количественной оценки неканцерогенного риска здоровью детей раннего возраста, обусловленного содержанием комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах для детского питания.

4. Сравнительная оценка неканцерогенного риска для детей раннего возраста, связанного с поступлением N-нитрозоаминов из мясных консервов, выявила существенные различия в уровнях риска для здоровья целевой группы населения между Российской Федерацией и Социалистической Республикой Вьетнам. Для Российской Федерации характерен настораживающий уровень

риска: по результатам полуколичественной оценки коэффициент опасности составил 1,67, а количественная оценка показала значение неканцерогенного риска $1,88 \times 10^{-4}$. В то же время для Социалистической Республики Вьетнам зафиксирован минимальный уровень риска с показателями $HQ = 0,38$ и $nCR = 9,92 \times 10^{-5}$. Установлено, что основная причина выявленных различий обусловлена значительной разницей в уровнях потребления мясных консервов между странами.

5. Научно обоснованы предложения по установлению гигиенического норматива для комплекса N-нитрозоаминов, устойчиво присутствующего в мясных консервах для детского питания, в виде нормативной формулировки «не допускается» при уровне количественного определения 0,2 мкг/кг продукта.

6. Предложены гигиенические рекомендации по внедрению научно обоснованных нормативов для производственного контроля, надзора и системы социально-гигиенического мониторинга, направленные на регулирование содержания потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических контаминантов в пищевой продукции.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для органов и учреждений Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека рекомендовано применять дополненный алгоритм методических рекомендаций МР 1.2.0228–20 по идентификации опасности непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевых продуктах как методическую основу для выявления приоритетных загрязнителей, к которым относятся N-нитрозоамины. Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека рекомендуется рассмотреть вопрос о внесении в Комиссию по государственному санитарно-эпидемиологическому нормированию научно обоснованного максимально допустимого уровня содержания комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах для детского питания в качестве меры управления выявленным настораживающим риском для детского населения.

Для системы социально-гигиенического мониторинга – внедрить в программу наблюдения контроль за содержанием комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах для детского питания, а также показатель фактического потребления данной продукции детьми раннего возраста для динамической оценки экспозиции и риска.

Хозяйствующим субъектам, выпускающим продукты для детского питания, целесообразно включить в программы производственного контроля обязательный мониторинг содержания комплекса N-нитрозоаминов в мясных консервах.

Федеральному бюджетному учреждению здравоохранения «Федеральный центр гигиены и эпидемиологии», а также подведомственным научно-исследовательским организациям и иным учреждениям, занимающимся оценкой риска здоровью населения, – применять предложенные допустимую суточную дозу комплекса N-нитрозоаминов и параметры для количественной оценки неканцерогенного риска здоровью.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие исследования следует сосредоточить на адаптации подходов к обоснованию нормативов для приоритетных потенциально опасных соединений, в том числе и групп контаминантов, в пищевой продукции с учётом различных категорий населения. Особое внимание следует уделить изучению комбинированного действия различных соединений, входящих в одну химическую группу и совершенствованию методологии оценки риска здоровью для различных групп населения. Полученные в работе данные могут служить основой для дальнейших исследований, направленных на выявление непреднамеренных приоритетных потенциально опасных химических загрязнителей в пищевой продукции и обоснованию целесообразности проведения оценки риска здоровью и при необходимости обоснования МДУ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

ГГТ – гамма-глутамилтрансфераза

ДСД – допустимая суточная доза

ЕАЭС – Евразийский экономический союз

ЕЭК – Европейская экономическая комиссия ООН

ИП – интегральный показатель

КПО – категория потенциальной опасности

МАИР – Международное агентство по изучению рака

МДУ – максимально допустимый уровень

НДБА – N-нитрозодибутиламин

НДМА – N-нитрозодиметиламин

НДПА – N-нитрозодипропиламин

НДЭА – N-нитрозодиэтиламин

НМЭА – N-нитрозометилэтиламин

НПО – нижний предел обнаружения

ООН – Организация Объединённых Наций

СФА – синтетические фенольные антиоксиданты

ATSDR – Агентство по регистрации токсичных веществ и заболеваний США

CR – канцерогенный риск

HQ – коэффициент опасности

ICCF – Международное сотрудничество по гармонизации технических требований для оценки кормовых ингредиентов

LD₅₀ – средняя летальная доза

LOAEL – наименьшая доза, при которой наблюдается неблагоприятный эффект

nCR – количественный показатель неканцерогенного риска

SFo – фактор канцерогенной потенции орального поступления

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ануфриева, А. Д. Актуальные проблемы обеспечения качества и безопасности пищевых продуктов / А. Д. Ануфриева, П. С. Жукова // Вопросы российской юстиции. – 2022. – № 22. – С. 99–108.
2. Безопасность пищевой продукции: новые проблемы и пути решений / С. А. Хотимченко, В. В. Бессонов, О. В. Багрянцева, И. В. Гмошинский // Медицина труда и экология человека. – 2015. – № 4. – С. 7–14.
3. Булатова, Е. М. Вскармливание детей раннего возраста в современных условиях: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.08 / Булатова Елена Макаровна. – СПб., 2005. – 48 с.
4. Валихов, А. Ф. Контаминация молока и молочной продукции потенциально опасными веществами / А. Ф. Валихов // Молочная промышленность. – 2017. – № 12. – С. 11–14.
5. Вартанова, М. Л. Мониторинг экономических показателей интеграционных процессов стран Евразийского экономического союза / М. Л. Вартанова // Экономические отношения. – 2019. – Т. 9. – №. 2. – С. 759–770. DOI: 10.18334/eo.9.2.40727.
6. Влияние селена на образование канцерогенных N-нитрозоаминов / В. П. Дерягина, Г. Ф. Жукова, С. Г. Власкина [и др.] // Вопросы питания. – 1996. – № 3. – С. 31–33.
7. Гайдай, Е. А. Генетическое разнообразие экспериментальных мышей и крыс: история возникновения, способы получения и контроля / Е. А. Гайдай, Д. С. Гайдай // Лабораторные животные для научных исследований. – 2019. – № 4. – С. 78–85. DOI: 10/29926/2618723X–2019–04–09.
8. Генеральная Ассамблея ООН. Резолюция № 70/186 от 22 декабря 2015 г. «Потребительская политика и защита прав потребителей» [Электронный

ресурс]. – Режим доступа: <https://docs.un.org/ru/a/res/70/186> (дата обращения 14.06.2023).

9. Георгиева, О. В. Система контроля качества и безопасности продуктов детского питания, перспективы ее развития / О. В. Георгиева, Л. С. Коновалова, И. Я. Конь // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 11. – С. 1091–1095. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-11-1091-1095.

10. Гигиеническая оценка воздействия N-нитрозоаминов при их суммарном поступлении в организм детей раннего возраста / Д.В. Суворов, Н.В. Зайцева, П.З. Шур, М.А. Землянова // Гигиена и санитария. – 2025. – Т. 104, № 6. – С. 755-760. – DOI 10.47470/0016-9900-2025-104-6-755-760. – EDN BWHYFH.

11. Гигиеническая оценка риска для здоровья населения, обусловленного контаминацией пищевых продуктов хлорорганическими пестицидами / Д.О. Горбачев, О.В. Сазонова, М.Ю. Гаврюшин, Л.М. Бородина // Российский вестник гигиены. – 2021. – № 1. – С. 37–41. – DOI: 10.24075/rbh.2021.006.

12. Гигиеническая характеристика уровней контаминации полициклическими ароматическими углеводородами пищевой продукции / С. И. Сычик, Н. А. Долгина, Е. В. Федоренко, Л. Л. Бельшева // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 7. – С. 771–776. DOI: 10.18821/0016-9900-2019-98-7-771-776.

13. Денисов, М. Ю. Острые пищеварительные расстройства у детей грудного возраста при введении прикорма / М. Ю. Денисов // Вопросы современной педиатрии. – 2012. – Т. 11, № 5. – С. 98–103.

14. Дерягина, В. П. Образование свободнорадикальных соединений при действии нитрита натрия на организм животных и в условиях *in vitro* / В. П. Дерягина // Токсикологический вестник. – 2003. – № 6. – С. 20–25.

15. Детский фонд Организации Объединённых Наций (ЮНИСЕФ). Стратегический план на 2014–2017 годы [Электронный ресурс] / Исполнительный совет ЮНИСЕФ. – Нью-Йорк, 2013. – (Документ E/ICEF/2013/9). – 28 с. – Режим доступа: <https://digitallibrary.un.org/record/782052> (дата обращения: 15.08.2018).

16. Директива 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского союза от 22 сентября 2010 года о защите животных, используемых для научных целей [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://base.garant.ru/70350564> (дата обращения 18.01.2025).

17. Договор о Евразийском экономическом союзе от 29 мая 2014 г. (ред. от 06 марта 2024 г.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://eec.eaeunion.org/upload/medialibrary/ef8/ixygbob0o9pvcn5vjrb0sl4vj4pgoiq7/dogovor_o_eaes_2024.pdf (дата обращения 15.04.2024).

18. Доктрина продовольственной безопасности Российской Федерации утв. Указом Президента Российской Федерации от 21 января 2020 г. № 20. – М., 2020. – 14 с. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://fsvps.gov.ru/files/ukaz-prezidenta-rossijskoj-federaci-2/> (дата обращения 18.01.2025).

19. Жминченко В. М. Питание и онтогенез. Энергетические размерности пищи и онтогенетического развития. ДНК – энерговременная удельная постоянная онтогенеза млекопитающих и птиц/ В. М. Жминченко // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 234–234.

20. Зависимость массы тела от возраста для беспородных белых и восьми линий лабораторных крыс: синтетические исследования данных из экспериментальных работ и питомников в аспекте связи с радиочувствительностью. Некоторые характеристики вида «крыса» / А. Н. Котеров, Л. Н. Ушенкова, Э. С. Зубенкова [и др.] // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2018. – Т. 63, № 2. – С. 1–41.

21. Загрязнение химическими веществами продуктов детского питания в Российской Федерации / Ю. П. Пивоваров, О. Ю. Милушкина, Ю. Л. Тихонова [и др.] // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95, № 8. – С. 707–711. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-707-711.

22. Зайцева, Н. В. Способ количественного определения N-нитрозоаминов: N-диметилнитрозоамин, N-метилэтилнитрозоамин, N-диэтилнитрозоамин, N-дибутилнитрозоамин, N-дипропилнитрозоамин, N-

пиперидиннитрозоамин, N-пирролидиннитрозоамин, N-морфолиннитрозоамин, N-дифенилнитрозоамин в пробах копченых мясопродуктов методом хромато-масс-спектрометрии / Н. В. Зайцева, Т. С. Уланова, Т. В. Нурисламова [и др.]; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». – Пат. № 2657822 Рос. Федерация. – № 2017133582/15; заявл. 12.09.2017; опубл. 20.06.2018. – МПК G01N 33/12.

23. Зобнин, Ю.В. Токсическое повреждение печени у детей / Ю. В. Зобнин // Байкальский медицинский журнал. – 2017. – Т. 151. – № 4. – С. 37–53.

24. Идентификация и количественное хромато-масс-спектрометрическое определение токсичных химических соединений (N-нитрозоамины, фталаты) в пищевых продуктах для детского питания / Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова, Т.В. Нурисламова [и др.] // Вопросы питания. – 2022. – Т. 91, № 3(541). – С. 107–114. DOI: 10.33029/0042-8833-2022-91-3-107-114.

25. Истомин, А. В. Обусловленность рисков здоровью детского населения химической контаминацией пищевых продуктов в регионе / А. В. Истомин, Ю. Ю. Елисеев, Ю. В. Елисеева // Здоровье населения и среда обитания. – 2014. – № 2 (251). – С. 18–21.

26. К вопросу установления допустимых суточных доз химических веществ в пищевых продуктах по критериям риска здоровью / П. З. Шур, Н. В. Зайцева, С. А. Хотимченко [и др.] // Гигиена и санитария. – 2019. – Т. 98, № 2. – С. 189-195. – DOI 10.18821/0016-9900-2019-98-2-189-195. – EDN YZNATZ.

27. Канцерогенный риск здоровью населения при употреблении продукции прудового рыбоводства, контаминированной экотоксикантами / Ю. Ю. Елисеев, В. Ф. Спирин, Н. И. Латышевская [и др.] // Волгоградский научно-медицинский журнал. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 75–78.

28. Классификация опасности химической продукции. Общие требования: Межгосударственный стандарт ГОСТ 32419–2022: [Введен в действие Приказом Федерального агентства по техническому регулированию и

метрологии от 7 июля 2022 г. N 572–ст]. – Москва: Российский институт стандартизации, 2023. – 43 с.

29. Ковалевский, К. Л. Лабораторные мыши и крысы / Под ред. А.И. Метелкина. – М.: Загорская тип., 1948. – 100 с.

30. Ковалевский, К. Л. Разведение и содержание мелких лабораторных животных: 2 –е изд., перераб. / Под ред. А.И. Метелкина. – М.: Московский большевик, 1944. – 164 с.

31. Косенкова, Т. В. Гастроинтестинальные проявления пищевой аллергии у новорожденных / Т. В. Косенкова, Н. М. Богданова, Е. А. Бойцова // Медицина: Теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 1. – С. 10–33.

32. Коханова, Ю. А. Биобезопасность: фикотоксины (сообщение 3) / Ю. А. Коханова, С. А. Хотимченко // Вопросы питания. – 2006. – Т. 75, № 4. – С. 16–20.

33. Лазарева, Т. С. Острая диарея у детей / Т. С. Лазарева // Вопросы современной педиатрии. – 2008. – Т. 7, № 2. – С. 131–134.

34. Ларионов, В. Г. Продовольственная безопасность России / В. Г. Ларионов // Продовольственная политика и безопасность. – 2015. – Т. 2, № 1. – С. 47–58. DOI 10.18334/2.1.456.

35. Лебедева, Е. И. Клеточно-молекулярные механизмы токсического фиброза печени крыс в зависимости от стадий его развития / Е. И. Лебедева, А. Т. Щастный, А. С. Бабенко // Современные технологии в медицине. – 2023. – Т. 15, №. 4. – С. 50–64.

36. Маталыгина, О. А. Использование продуктов промышленного производства в питании детей раннего возраста / О. А. Маталыгина // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 5. – С. 56–63.

37. Медведева, М. Клиническая ветеринарная лабораторная диагностика : справочник для ветеринарных врачей / М. Медведева. – М. : Аквариум-Принт, 2013. – 416 с.

38. Методические подходы ЕЭК к обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска здоровью человека / Н. В. Зайцева, П. З. Шур // Анализ риска здоровью – 2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise –2020 и круглым столом по безопасности питания: Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. В 2 –х томах, Пермь, 13 –15 мая 2020 года / Под ред. А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. – Т. 2. – С. 461–466.

39. Методические подходы к интегральной оценке и категорированию потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах / Н. В. Зайцева, С. А. Хотимченко, П. З. Шур [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, № 1. – С. 26–35.

40. Методические рекомендации МР 2.3.1.0253–21. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/402716140/> (дата обращения 08.04.2024).

41. Методические рекомендации МР 2.1.10.0062-12 «Количественная оценка неканцерогенного риска при воздействии химических веществ на основе построения эволюционных моделей» (утв. Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 02.05.2012.) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://meganorm.ru/Index2/1/4293751/4293751073.htm> (дата обращения 16.04.2024).

42. Методические рекомендации РД-АПК 3.10.07.02-09. Система рекомендательных документов агропромышленного комплекса Министерства сельского хозяйства Российской Федерации. Рекомендательные документы. Методические рекомендации по содержанию лабораторных животных в вивариях

научно-исследовательских институтов и учебных заведений (утв. и введены в действие Минсельхозом России 01.12.2009). – 19с.

43. Методические указания по установлению и обоснованию гигиенических нормативов содержания химических примесей, биологических агентов в пищевой продукции по критериям риска для здоровья человека [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://clck.ru/SHrRA> (дата обращения 01.08.2019).

44. Методология оценки рисков здоровью населения при воздействии химических, физических и биологических факторов для определения показателей безопасности продукции (товаров) / Н.В. Зайцева, И.В. Май, П.З. Шур, Д.А. Кирьянов // Анализ риска здоровью. – 2014. – № 3. – С. 4–18. DOI: 10.21668/health.risk/2014.3.01.

45. Методы испытания по воздействию химической продукции на организм человека. Определение токсичности при повторном/многократном пероральном поступлении вещества на грызунах. 28-дневный тест: ГОСТ 32641 – 2014. – М.: Стандартинформ, 2015. – 15 с.

46. Модуляция адаптационного потенциала растущих крыс за счёт изменения содержания белка в рационе / Н. В. Тышко, Н. С. Никитин, С. И. Шестакова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2024. – Т. 178, № 11. – С. 632–636. DOI: 10.47056/0365–9615–2024–178–11–632–636.

47. Мониторинг содержания меди, цинка и свинца в продуктах питания местного производства / В. М. Боев, Н. А. Лесцова, В. Н. Дунаев, М. В. Фокин // Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО. – 2005. – №. 2. – С. 18–21. EDN UBVWTV.

48. МУК 4.1.3588-19. Измерение содержания N-нитрозоаминов (N-диметилнитрозоамин, N-метилэтилнитрозоамин, N-диэтилнитрозоамин, N-дипропилнитрозоамин, N-дибутилнитрозоамин, N-пиперидиннитрозоамин) в пищевой продукции (консервы из мяса, мясорастительные) методом хромато-масс-спектрометрии: методические указания. Утверждены Главным

государственным санитарным врачом Российской Федерации. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2020. – 20 с. – Официальное издание. – ISBN 978–5–7508–1724–5.

49. МУК 4.4.1.011–93. Определение летучих N-нитрозоаминов в продовольственном сырье и пищевых продуктах: методические указания. – М.: Информационно-издательский центр Госкомсанэпиднадзора России, 1993. – 16 с.

50. Нетребенко, О. К. Питание детей раннего возраста / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2007. – Т. 86, № 5. – С. 73–80.

51. Никитин, Н. С. Микроструктура печени у крыс при введении CCl₄ на фоне витаминно-минеральной недостаточности / Н. С. Никитин, С. Л. Кузнецов, Н. В. Тышко // Морфология. – 2019. – Т. 155, № 3. – С. 42–47.

52. О мерах по обеспечению защиты прав потребителей, качества продуктов питания и контроля за их безопасностью (к «правительственному часу» 392-го заседания Совета Федерации Федерального Собрания Российской Федерации, 27 апреля 2016 года) / с участием А.Ю. Поповой // Аналитический вестник. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://council.gov.ru/media/files/gXnI9FmwoA4c9pDBuOghz7OzRNAnoaW8.pdf> (дата обращения 02.05.2019).

53. Обоснование приоритетных потенциально опасных химических веществ, идентифицированных в детских мясных и мясорастительных консервах / Д.В. Суворов, С.Е. Зеленкин, Т.Х. Н. Нгуен, Т. Т. Тран // Анализ риска здоровью - 2023: Совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью RISE-2023: материалы XIII Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 17–19 мая 2023 года. Том 1. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2023. – С. 391–395. – EDN GMTDBF.

54. Образование метаболитов оксида азота при росте перевиваемых опухолей с разным метастатическим потенциалом / В. П. Дерягина, Н. И. Рыжова,

Л. В. Кривошеева, И. С. Голубева // Биомедицинская химия. – 2014. – № 6. – С. 661–667.

55. Опыт внедрения современных методов анализа пищевой продукции в рамках обеспечения государственного санитарно-эпидемиологического надзора / В. Ю. Ананьев, М. В. Зароченцев, О. В. Моргачев, И. З. Мустафина // Здоровье населения и среда обитания – ЗНИСО. – 2022. – № 10. (30) – С. 81–91. DOI: 10.35627/2219–5238/2022–30–10–81–91.

56. Опыт организации и проведения экспериментальных исследований в ФБГУ «НМИЦ ТИО имени акад. В.И. Шумакова» / М.Ю. Шагидулин, Е.А. Волкова, С.Т. Метельский [и др.] // Вестник трансплантологии и искусственных органов. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 104–112. DOI: 10.15825/1995-1191-2017-4-104-112.

57. Опыт российско-вьетнамского сотрудничества в области развития обеспечения химической безопасности пищевой продукции: монография / П.З. Шур, Д.В. Суворов, Т.С. Уланова [и др.]; под ред. А.Ю. Поповой, отв. ред. Н.В. Зайцева, В.Б. Алексеев, Le Thi Hong Nao. - Пермь: Изд-во Перм. нац. исслед. политехн. ун-та, 2022. – 279 с.– ISBN 978–5–398–02842–3.

58. Особенности контаминации продуктов питания, потребляемых детским населением промышленного города / А. Г. Сетко, Е. И. Кузнецова, Т. А. Фатеева, И. М. Сетко // Здоровье населения и среда обитания. – 2011. – № 9 (222). – С. 21–25.

59. Оценка потенциальной опасности и риска здоровью, обусловленного содержанием химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевой продукции / Н. В. Зайцева, П. З. Шур, Т. В. Нурисламова [и др.] // Фундаментальные и прикладные аспекты нутрициологии и диетологии, Москва, 13–14 ноября 2023 года. – Москва: ООО Издательство «Медицинское информационное агентство», 2023. – С. 81–83.

60. Оценка риска для здоровья, связанного с содержанием приоритетных потенциально опасных компонентов, выявленных в мясных и мясорастительных

консервах, предназначенных для питания детей раннего возраста / Н.В. Зайцева, Д.В. Суворов, П.З. Шур // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, № 4. – С. 38–48. – DOI: 10.33029/0042–8833–2023–92–4–38–48.

61. Оценка риска здоровью с учетом содержания N-нитрозоаминов в пищевых продуктах / Д.В. Суворов, П.З. Шур, В.А. Фокин, Д.Н. Лир [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 3. – С. 37-44. – DOI 10.21668/health.risk/2024.3.05.

62. Патент на промышленный образец № 128674 Российская Федерация. Схема «Алгоритм выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции»: № 2021503281: заявл. 28.06.2021: опубл. 03.12.2021 / П.З. Шур, А.О. Барг, Д.В. Суворов, С.Е. Зеленкин; заявитель Федеральное бюджетное учреждение науки «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. – EDN JWAPLX.

63. Покровский, А. А. Метаболические аспекты фармакологии и токсикологии пищи. – М.: Медицина, 1979. – 182 с.

64. Попов, Т. А. Перфузия печени крысы как один из токсикологических методов в гигиенических исследованиях / Т.А. Попов, Ю.С. Каган // Гигиена и санитария. – 1977. – №. 4. – С. 42–47.

65. Попова, А. Ю. Анализ риска – стратегическое направление обеспечения безопасности пищевых продуктов / А. Ю. Попова // Анализ риска здоровью. – 2018. – №. 4. – С. 4–12. DOI: 10.21668/health.risk/2018.4.01.

66. Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции. Методические рекомендации МР 1.2.0228-20 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://legalacts.ru/doc/mr-120228-20-12-gigiena-toksikologija-sanitarija-porjadok-vyjavlenija-i/> (дата обращения 01.02.2022).

67. Принципы надлежащей лабораторной практики: межгосударственный стандарт ГОСТ 33044–2014 [Электронный ресурс] / Межгосударственный совет по стандартизации, метрологии и сертификации. – Введ. 2016-01-01. – Режим доступа: <https://docs.cntd.ru/document/1200115791> (дата обращения: 20.02.2018).

68. Проблема оценки канцерогенного риска воздействия химических загрязнений окружающей среды / С. М. Новиков, Г. И. Румянцев, З. И. Жолдакова [и др.] // Гигиена и санитария. – 1998. – № 1. – С. 31–36.

69. Пырьева, Е. А. Актуальные вопросы использования мяса в детском питании / Е. А. Пырьева, А. И. Сафронова, М. И. Тимошина // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2023. – № 1. – С. 30–33. DOI: 10.26442/26586630.2023.1.202124.

70. Пырьева, Е. А. Особенности формирования пищевого поведения у детей в РФ на первом году жизни по данным ретроспективного исследования / Е. А. Пырьева, А. И. Сафронова, М. В. Гмошинская // Фарматека. – 2019. – Т. 26, № 1. – С. 8–11. DOI: 10.18565/pharmateca.2019.1.8-15.

71. Пырьева, Е. А. Современные подходы к назначению прикорма у детей первого года жизни / Е. А. Пырьева // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – № 2. – С. 150–155. DOI:10.28942/ejcs.v1i5.44.

72. Р.2.1.10.3968–23. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду обитания. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2023. – 221 с.

73. Разработка и валидация биоаналитической методики количественного определения гетероциклов (фуран и метилфуран) в крови человека методом хромато-масс-спектрометрией (ГХ-МС) / Т.В. Нурисламова, О.А. Мальцева, Н.А. Попова, Т.В. Чинько // Здоровье населения и среда обитания. – 2023. – Т. 31, № 9. – С. 7–15. DOI: 10.35627/2219–5238/2023–31–4–7–15.

74. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 июня 2016 г. № 1364-р «Стратегия повышения качества пищевой продукции в Российской Федерации»

Федерации до 2030 года» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71335844/> (дата обращения: 25.01.2024).

75. Ревна, М. О. Введение мясного прикорма в рацион детей грудного возраста / М. О. Ревна // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 1. – С. 119–122.

76. Риски для здоровья населения, обусловленные контаминацией пищевых продуктов местного производства / А. С. Фазлыева, Р. А. Даукаев, Д. О. Каримов [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2022. – № 4. – С. 100–108. DOI: 10.21668/health.risk/2022.4.09.

77. Роль и источники белка в питании детей раннего возраста / Е. А. Пырьева, А. И. Сафронова, Е. А. Нетунаева, [и др.] // РМЖ. Мать и дитя. – 2021. – Т. 4, № 1. – С. 65–69. DOI: 10.32364/2618-8430-2021-4-1-65–69.

78. Руководство по детскому питанию / Под ред. В.А. Тутельяна, И.Я. Коня. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 568 с.

79. Румянцев, Г. И. Современное состояние и перспективы исследований по прогнозированию токсических свойств вредных веществ / Г. И. Румянцев, С. М. Новиков // Гигиена и санитария. – 1979. – № 11. – С. 8–12.

80. Рыбкин, В. С. Основы гигиенического нормирования факторов окружающей среды (избранные лекции по общей гигиене) / В.С. Рыбкин // Астраханский вестник экологического образования. – 2011. – № 1. – С. 111–119.

81. Саперов, В. Н. История развития врачебной этики / В. Н. Саперов // Здравоохранение Российской Федерации. – 2012. – № 3. – С. 53–55.

82. Семакова, А. П. Современный подход к оценке качества лабораторных животных, используемых в экспериментальных целях / А. П. Семакова, В. Г. Германчук, Н. Ю. Шавина // Здоровье населения и среда обитания. – ЗНиСО. – 2021. – № 2. – С. 84–90. DOI: <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2021-332-2-84-90>.

83. Симоненко, С. В. Инновационные технологии в организации детского питания в соответствии с национальной стратегией / С. В. Симоненко, В. А. Исаев // Пищевая промышленность. – 2013. – № 2. – С. 12–13.
84. Смирнов, С. О. Аспекты развития пищевконцентратной промышленности в Российской Федерации / С. О. Смирнов, М. И. Лындина, И. В. Протункевич // Индустрия питания. – 2018. – № 2. – С. 69–73.
85. Современное состояние и прогноз развития производства детского питания / Л.Т. Печеная, Т.С. Коршик, Л.С. Цветлюк, А.Г. Болдычева // Health, Food & Biotechnology. – 2019. – Т. 1, № 1. – С. 92-102. – DOI: 10.36107/hfb.2019.il.s172.
86. Современные вызовы и пути совершенствования оценки и управления рисками здоровью населения / В.Н. Ракитский, С.В. Кузьмин, С.Л. Авалиани [и др.]// Анализ риска здоровью. – 2020. – № 3. – С. 23–29. DOI: 10.21668/health.risk/2020.3.03.
87. Содержание свинца, кадмия, мышьяка и селена в морепродуктах / А. А. Шумакова, Н. М. Поварова, Д. М. Резаева, И. В. Гмошинский // Вопросы питания. – 2016. – Т. 85, № S2. – С. 40.
88. Состав тела и морфометрические показатели крыс при разных уровнях обеспеченности макро – и микронутриентами / Н. В. Тышко, Н. С. Никитин, А. А. Станкевич [и др.] // Вопросы питания. – 2025. – Т. 94, № 5(561). – С. 61–74. – DOI: 10.33029/0042–8833–2025–94–5–61–74.
89. Способы снижения воздействия нитросоединений на организм / Г.Ф. Жукова, В.Л. Дерягина, Р.М. Киселева, С.А. Хотимченко // Гигиена и санитария. – 1994. – № 9. – С. 17–19.
90. Сравнительная морфология печени и желчного пузыря человека и лабораторных животных / А. А. Мужикян, К. О. Заикин, Я. А. Гуцин [и др.] // Международный вестник ветеринарии. – 2017. – № 4. – С. 117–127.
91. Сравнительная оценка результатов исследования контаминации N-нитрозоаминами консервированных мясорастительных продуктов для детского

питания разными методами в России и во Вьетнаме / Н. В. Зайцева, Чан Тао Шон, Буи Тао Тиен [и др.] // Вопросы питания. – 2019. – Т. 88, № 5. – С. 93–102. DOI: <https://doi.org/10.24411/0042-8833-2019-10058>.

92. Сравнительный анализ фактического потребления пищевой продукции детьми до трех лет в России и Вьетнаме / Н.А. Лебедева-Несевря, Т. Х. Х. Ли [и др.] // Анализ риска здоровью. – 2019. – № 4. – С. 77-83. – DOI 10.21668/health.risk/2019.4.08. – EDN CUNXPG.

93. Суворов Д.В. К вопросу об определении допустимой суточной дозы смеси N-нитрозоаминов для детей раннего возраста / Д. В. Суворов, П. З. Шур, С. Е. Зеленкин // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 4. – С. 72-80. – DOI 10.21668/health.risk/2024.4.07. – EDN YUEJFA.

94. Суворов Д.В. Методические подходы к выбору приоритетных для нормирования химических контаминантов (на примере N-нитрозоаминов в мясных консервах для детского питания для детей раннего возраста) / Д.В. Суворов, П.З. Шур, Т.В. Нурисламова, О.А. Мальцева // Актуальные вопросы анализа риска при обеспечении санитарно-эпидемиологического благополучия населения и защиты прав потребителей: Материалы IX Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, Пермь, 15–16 мая 2019 года. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2019. – С. 274-278. – EDN SVKLFV.

95. Суворов Д.В. Методические подходы к интегральной оценке и категорированию потенциально опасных химических веществ, непреднамеренно присутствующих в пищевых продуктах / Н.В. Зайцева, С.А. Хотимченко, П.З. Шур [и др.] // Вопросы питания. – 2023. – Т. 92, № 1(545). – С. 26-35. – DOI 10.33029/0042-8833-2023-92-1-26-35. – EDN DARYMQ.

96. Суворов Д.В. Содержание и нормирование в пищевых продуктах нитрозоаминов в мировой практике (литературный обзор) / Д.В. Суворов // Фундаментальные и прикладные аспекты анализа риска здоровью населения: Материалы всероссийской научно-практической интернет-конференции молодых

ученых и специалистов Роспотребнадзора с международным участием, Пермь, 08–12 октября 2018 года / Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. – Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2018. – С. 357-361. – EDN YRLPEL

97. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности молока и молочной продукции» (ТР ТС 033/2013) [Электронный ресурс] / Евразийская экономическая комиссия. – Принят 09.10.2013. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01519836/tn_033_2013 (дата обращения: 15.01.2023).

98. Технический регламент Таможенного союза «О безопасности пищевой продукции» (ТР ТС 021/2011) [Электронный ресурс] / Евразийская экономическая комиссия. – Принят 09.12.2011. – Режим доступа: https://docs.eaeunion.org/docs/ru-ru/01336510/tn_021_2011 (дата обращения: 15.04.2024).

99. Токсигенные свойства микроскопических грибов / Н. Р. Ефимочкина, И. Б. Седова, С. А. Шевелева, В. А. Тутельян // Вестник Томского государственного университета. Биология. – 2019. – № 45. – С. 6–33.

100. Тутельян, В. А. Детское питание: Руководство для врачей / Под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. – 4 –е изд., перераб. и доп. – Москва: ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. – 784 с.

101. Тутельян, В. А. Здоровое питание для общественного здоровья / В. А. Тутельян // Общественное здоровье. – 2021. – Т. 1, № 1. – С. 56–64. DOI: 10.21045/2782–1676–2021–1–1–56–64.

102. Тутельян, В. А. Качество и безопасность пищевой продукции: современные аспекты / В. А. Тутельян, С. А. Хотимченко // Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность : материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 9–10 ноября 2016 г.) / под ред. А. Ю. Поповой, В. Н. Ракитского. – Москва: Дашков и К, 2016. – С. 242–248.

103. Тутельян, В. А. Новые риски и угрозы в области обеспечения безопасности пищевой продукции / В. А. Тутельян // Переработка молока. – 2021. – № 8(262). – С. 22–28.
104. Тутельян, В. А. Нормативная база оценки качества и безопасности пищи / В. А. Тутельян, Д. Б. Никитюк, С. А. Хотимченко // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2017. – № 2. – С. 74–120.
105. Тутельян, В. А. Питание и процессы биотрансформации чужеродных веществ / В. А. Тутельян, Г. И. Бондарев, А. Н. Мартинчик // М.: ВИНТИ, 1987. – 211 с.
106. Файзуллина, Р. А. Промышленные продукты прикорма в питании детей раннего возраста / Р. А. Файзуллина, Е. А. Самороднова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 2. – С. 114–118.
107. Физиология ребенка: теоретические и прикладные аспекты / Под ред. М.М. Безруких, Д. А. Фабер. – М.: 2000. – 319 с.
108. Фролова, О. А. Оценка риска от воздействия химических контаминантов в пищевых продуктах / О. А. Фролова, Е. П. Бочаров, Л. А. Ахтямова // Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – № 8. – С. 743–748. DOI: 10.18821/0016-9900-2016-95-8-743-748.
109. Химическая безопасность пищи: развитие методической и нормативной базы / С. А. Хотимченко, И. В. Гмошинский, О. В. Багрянцева, Г. Н. Шатров // Вопросы питания. – 2020. – № 4. – С. 110–124. DOI: 10.24411/0042-8833-2020-10047.
110. Хотимченко, С. А. Нитриты и N –нитрозоамины в мясе и мясных продуктах / С. А. Хотимченко, Г. Ф. Жукова, М. С. Торская // Пищевая и перерабатывающая промышленность. Реферативный журнал. – 2000. – № 1. – С. 18–22.
111. Хотимченко, С. А. Проблемы оценки безопасности наноматериалов, применяемых в упаковке пищевых продуктов / С. А. Хотимченко, В. В.

Невзорова, И. В. Гмошинский // Вопросы питания. – 2009. – Т. 78, № 4. – С. 54–61.

112. Хотимченко, С.А. Ингибирующее действие селена на эндогенный синтез N-нитрозосоединений у крыс / С.А. Хотимченко, В.П. Дерягина, Г.Ф. Жукова // Вопросы питания. – 1997. – № 4. – С. 16–18.

113. Чередниченко, Ю. Первая тысяча дней развития ребенка и нутритивное программирование: реально ли это? Генетика в руках педиатров / Ю. Чередниченко // Медицинский совет. – 2020. – № 1. – С. 15–22. DOI: 10.21518/2079-701X-2020-1-15-22.

114. Экспериментальное обоснование параметров токсичности N-нитрозоаминов при поступлении с пищевыми продуктами для детей раннего возраста по критериям риска здоровью / П.З. Шур, Д.В. Суворов, М.А. Землянова, Т.В. Нурисламова // Гигиена и санитария. – 2020. – Т. 99, № 8. – С. 848-853. – DOI 10.47470/0016-9900-2020-99-8-848-853. – EDN TDTCPJ.

115. A comparative study of food consumption patterns among children younger than three in Russia and Vietnam / N.A. Lebedeva–Nesevrya, L.T.H. Hao, A.O. Barg [et al.] // Health Risk Analysis. – 2019. – № 4. – P. 77–83. DOI: 10.21668/health.risk/2019.4.08.eng.

116. A comparative study of the anatomy of rat and human livers / K. Kogure, M. Ishizaki, M. Nemoto [et al.] // J. Hepatobiliary Pancreat. Surg. – 1999. – No. 6. – P. 171–175. DOI: 10.1007/s005340050101.

117. Abnet, C. C. Carcinogenic food contaminants / C. C. Abnet // Cancer Invest. – 2007. – Vol. 25, № 3. – P. 189–196. DOI: 10.1080/07357900701208733.

118. Adams, N. A longitudinal study of dominance in outdoor colony of domestic rats / N. Adams, R. Boice // Journal of Comparative Psychology. – 1983. – Vol. 97. – P. 24–33.

119. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR) [Электронный ресурс] / U.S. Department of Health and Human Services, Centers for

Disease Control and Prevention. – Atlanta, 2023. – Режим доступа: <https://www.atsdr.cdc.gov/index.html> (дата обращения: 10.10.2023).

120. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological Profile for N-Nitrosodimethylamine [Электронный ресурс]. – Atlanta, 2023. – 136 p. – Режим доступа: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp187.pdf> (дата обращения: 16.03.2024).

121. Al-Kaseem, M. Rapid and Simple Extraction Method for Volatile N-Nitrosamines in Meat Products / M. Al-Kaseem, Z. Al-Assaf, F. Karabet // *Pharmacology & Pharmacy*. – 2013. – Vol. 4. – P. 611–618. DOI: 10.4236/pp.2013.48087.

122. Amelin, V. G. Rapid Identification and Determination of N-Nitrosamines in Food Products by Ultra–High–Performance Liquid Chromatography–High Resolution Quadrupole–Time–of–Flight Mass Spectrometry by Exact Masses of Protonated Molecules / V. G. Amelin, D. S. Bol'shakov // *Journal of Analytical Chemistry*. – 2019. – Vol. 74, Suppl. 1. – P. 39–46. DOI: 10.1134/S1061934819070104.

123. Analysis of toxic effects of Alternaria toxins on esophagus of mice by light and electron microscopy / H. Yekeler, K. Bitmis, N. Ozçelik [et al.] // *Toxicol Pathol*. – 2001. – Vol. 29, № 4. – P. 492–497. DOI:10.1080/01926230152499980.

124. Analysis, occurrence, toxicity and environmental health risks of synthetic phenolic antioxidants: A review / W. Wang, P. Xiong, H. Zhang [et al.] // *Environ Res*. – 2021. – T. 201. – C. 111531. DOI: 10.1016/j.envres.2021.111531.

125. Application of QuEChERS –based purification coupled with isotope – dilution gas chromatography –mass spectrometry method for the determination of N – nitrosamines in soy sauce / X. Zeng, W. Bai, Y. Xian [et al.] // *Analytical Methods*. – 2016. – Vol. 8. – P. 5248–5254/ DOI: 10.1039/c6ay01169a.

126. Asnani, V. Antioxidative effect of rhizome of Zinziber Officinale on paraben induced lipid peroxidation: an in vitro study / V. Asnani, R. J. Verma // *Natural Drugs*. – 2007. – Vol. 64, № 1. – P. 35–37.

127. Aspartate Aminotransferase (AST/GOT) and Alanine Aminotransferase (ALT/GPT) Detection Techniques / X.J. Huang, Y.K. Choi, H.S. Im [et al.] // *Sensors* (Basel). – 2006. – Vol. 6, № 7. – P. 756–782. DOI: 10.3390/s6070756.

128. Assessment of Environmental Pollutants for Their Toxicological Effects of Human and Animal Health / M.V.N.L. Chaitanya, S. Arora, R.S. Pal [et al.] // *Organic Micropollutants in Aquatic and Terrestrial Environments* / Ed. by R. Bhadouria, S. Tripathi, P. Singh, R. Singh, H.P. Singh. – Cham: Springer, 2024. – P. 45–68. – DOI: 10.1007/978-3-031-48977-8_4.

129. Beard, J. Why iron deficiency is important in infant development / J. Beard // *J. Nutr.* – 2008. – Vol. 138, № 12. – P. 2534–2536. DOI: 10.1093/jn/138.12.2534.

130. Bioaccessibility data of potentially toxic elements in complementary foods for infants: A review / E. Lima de Paiva, S. Ali, E. R. Vasco, [et al.] // *Food Research International*. – 2023. – Vol. 174, Part 1. – Art. 113485. DOI: 10.1016/j.foodres.2023.113485.

131. Braun, D. Natural contaminants in infant food: The case of regulated and emerging mycotoxins / D. Braun, M. Eiser, H. Puntsher [et al.] // *Food Control*. – 2020. DOI: 10.1016/j.foodcont.2020.107676.

132. Butte, N. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life / N. Butte, M. Lopez –Alarcon, C. Garza. – Geneva: World Health Organization, 2002. DOI: 10.1016/S0277 –2116(08)60553 –8.

133. California Environmental Protection Agency (CalEPA). NDMA and Other Nitrosamines in Drinking Water [Электронный ресурс]. – Sacramento, 2013 (обновлено 2023). – Режим доступа: https://www.waterboards.ca.gov/drinking_water/certlic/drinkingwater/ndma.html (дата обращения: 14.01.2024).

134. Canadian infants' nutrient intakes from complementary foods during the first year of life / J.K. Friel, R.M. Hanning, C.A. Isaak[et al.] // *BMC Pediatr.* – 2010. – Vol. 10, № 1. – P. 43. DOI: 10.1186/1471–2431–10–43.

135. Carson, P. Hazardous Chemicals Handbook, 2nd ed. / P. Carson, C. Mumford // Oxford; Woburn: Butterworth-Heinemann, 2002. – 608 p. ISBN: 978-0750648882
136. Chemical characterization of baby food consumed in Italy / M.A. Meli, D. Desideri, D. Sisti [et al.] // PloS one. – 2024. – Vol. 19, № 2. – P. e0297158. DOI: 10.1371/journal.pone.0297158.
137. Chemical Multiverse and Diversity of Food Chemicals / J. F. Avellaneda – Tamayo, A. L. Chavez –Hernandez, D. L. Prado –Romero, J. L. Medina –Franco // J. Chem. Inf. Model. – 2024. – Vol. 64, № 4. – P. 1229–1244. DOI:10.1021/acs.jcim.3c01617.
138. Chemical Multiverse and Diversity of Food Chemicals / J.F. Avellaneda-Tamayo, A.L. Chávez-Hernández, D.L. Prado-Romero [et al.] // J. Chem. Inf. Model. – 2024. – Vol. 64. – P. 1229–1244. – DOI: 10.1021/acs.jcim.3c01617.
139. Christofides, A. Iron deficiency and anemia prevalence and associated etiologic risk factors in First Nations and Inuit communities in Northern Ontario and Nunavut / A. Christofides, C. Schauer, S. H. Zlotkin // Can. J. Public Health. – 2005. – Vol. 96, № 5. – P. 304 –307. DOI: 10.1007/BF03405171.
140. Combined exposure to 3-chloro-4-dichloromethyl-5-hydroxy-2(5H)-furanone and microcystin-LR increases genotoxicity in Chinese hamster ovary cells through oxidative stress / S. Wang, D.-T. Tian, W. Zheng [et al.] // Environmental Science & Technology. – 2013. – Vol. 47, № 3. – P. 1678–1687. DOI: 10.1021/es3034567.
141. Complementary feeding and micronutrient status: a systematic review / J.E. Obbagy, L.K. English, T.L. Psota [et al.] // The American Journal of Clinical Nutrition. – 2019. – Vol. 109, Suppl. 1. – P. 852S–871S. DOI: 10.1093/ajcn/nqy266.
142. Complementary feeding: a position paper by the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition / M. Fewtrell, J. Bronsky, C. Campoy [et al.] // J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. – 2017. – Vol. 64, № 1. – P. 119–132. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001454.

143. Critch, J.N. Nutrition and Gastroenterology Committee. Nutrition for healthy term infants, six to 24 months: An overview / J.N. Critch, Canadian Paediatric Society, Nutrition and Gastroenterology Committee // *Paediatrics & Child Health*. – 2014. – Vol. 19, № 10. – P. 547–552. DOI: 10.1093/pch/19.10.547.
144. Cruz, A. An animal model of trait anxiety: Carioca high freezing rats as a model of generalized anxiety disorder / A. Cruz, V. Gomes, J. Landeira–Fernandez // *Personality Neuroscience*. – 2024. – Vol. 7. – P. e6. DOI: 10.1017/pen.2023.6.
145. Del Ciampo, L.A. Anatomical and Physiological Characteristics of the Digestive Tract in Childhood / L. A. Del Ciampo, I. R. L. Del Ciampo // *Archives of Current Research International*. – 2020. – Vol. 20, № 3. – P. 50 –56. DOI:10.9734/acri/2020/v20i330184.
146. Detection of micronuclei in hepatocytes isolated from young adult rats repeatedly treated with N–nitrosodi–n–propylamine / Y. Terashima, R. Yokoi, I. Takakura [et al.] // *Mutation Research*. – 2015. – T. 780 –781. – C. 36 –40. DOI: 10.1016/j.mrgentox.2014.04.001.
147. Development of an animal model of hypothyroxinemia during pregnancy in Wistar rats / W. Wei, A. Liu, M. Liu [et al.] // *Animal models and experimental medicine*. – 2024. – Vol. 7, № 6. – P. 926–935. – DOI: 10.1002/ame2.12459.
148. Dewey, K. Symposium: Nutrition in early life: New horizons in a new century / K. Dewey, C. Chaparro // *Proc. Nutr. Soc.* – 2007. – Vol. 66, № 4. – P. 412 – 422. DOI: 10.1017/S0029665107005873.
149. Dietary N –nitroso compounds and risk of colorectal cancer: a case – control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada / Y. Zhu, P.P. Wang, J. Zhao [et al.] // *British Journal of Nutrition*. – 2014. – Vol. 111. – P. 1109 –1117. DOI:10.1017/S0007114513003462.
150. Dietary patterns, brain morphology and cognitive performance in children: results from a prospective populatioN-based study / Y. Mou, E. Blok, M. Barroso [et al.] // *Eur. J. Epidemiol.* – 2023. – Vol. 38, № 6. – P. 669–687. – DOI: 10.1007/s10654-023-01012-5.

151. Distribution of seven N-nitrosamines in food / J. Park, J. Seo, J. Lee, H. Kwon // *Toxicological Research*. – 2015. – No. 31. – P. 279–288. DOI: 10.5487/TR.2015.31.3.279.

152. Early Infant Formula Feeding Impacts Urinary Metabolite Profile at 3 Months of Age / F. Rosa, K.E. Mercer, H. Lin [et al.] // *Nutrients*. – 2020. – Vol. 12, № 11. – P. 3552. DOI: 10.3390/nu12113552.

153. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose-response study / R. Peto, R. Gray, P. Brantom [et al.] // *Cancer Res*. – 1991. – Vol. 51, № 23, Pt 2. – P. 6415–6451.

154. EFSA CONTAM Panel. Scientific Opinion on the risks for human health related to the presence of 3- and 2-monochloropropanediol (MCPD), and their fatty acid esters, and glycidyl fatty acid esters in food // *EFSA Journal*. – 2016. – Vol. 14, № 5. – P. 4426. DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4426.

155. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (EFSA CONTAM Panel) / Schrenk D, Bignami M, Bodin L [et al.]. Risk assessment of N –nitrosamines in food // *EFSA J*. – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. e07884. DOI: 10.2903/j.efsa.2023.7884.

156. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on nutrient requirements and dietary intakes of infants and young children in the European Union / EFSA NDA Panel // *EFSA Journal*. – 2013. – Vol. 11, № 10. – P. 3408. DOI: 10.2903/j.efsa.2013.3408.

157. Emerging Fusarium and Alternaria mycotoxins: Occurrence, toxicity and toxicokinetics / S. Fraeyman, S. Croubels, M. Devreese, G. Antonissen // *Toxins*. – 2017. – Vol. 9. – P. 228–257. DOI: 10.3390/toxins9070228.

158. Emerging mycotoxins: Beyond traditionally determined food contaminants / C. Gruber-Dorninger, B. Novak, V. Nagl, F. Berthiller // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2017. – Vol. 65, No. 33. – pp. 7052–7070. DOI: 10.1021/acs.jafc.6b03413.

159. Environmental exposure to metals of newborns, infants and young children / M. Patriarca, A. Menditto, B. Rossi [et al.] // *Microchem. J.* – 2000. – Vol. 67. – P. 351–361. – DOI: 10.1016/S0026-265X(00)00088-6.

160. Erkekoglu, P. A special focus on mycotoxin contamination in baby foods: their presence and regulations / P. Erkekoglu, G. Şahin, T. Baydar // *FABAD J Pharm Sci.* – 2008. – Vol. 33. – P. 51–66.

161. Ernst, J. A. Food and nutrient intake of 6 – to 12 –month –old infants fed formula or cow milk: A summary of four national surveys / *The Journal of pediatrics.* – 1990. – Vol. 117. – № 2. – P. S86–S100.

162. European Food Safety Authority (EFSA). Nitrosamines in food raise health concern [Электронный ресурс]. – Парма, 2023. – Режим доступа: <https://www.efsa.europa.eu/en/news/nitrosamines-food-raise-health-concern> (дата обращения: 01.04.2024).

163. Experience of the Russian Federation on development of methods for N-nitrosoamines control in food (children's canned meat products) / N.V. Zaitseva, T.S. Ulanova, T.V. Nurislamova, D.V. Suvorov // *Vietnam Journal of Food Control.* – 2018. – Vol. 1 – № 2. – P. 9–13.

164. Feeding infants and toddlers study: overview of the study design / B. Devaney, L. Kalb, R. Briefel [et al.] // *J. Am. Diet. Assoc.* – 2004. – Vol. 104, № Supplement_1. – P. 8–13. DOI: 10.1016/j.jada.2003.10.023.

165. Food and Agriculture Organization of the United Nations; World Health Organization. Environmental Health Criteria 240: Principles and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food [Электронный ресурс]. – Geneva, 2009. – (Environmental Health Criteria; 240). – 587 p. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241572408> (дата обращения: 25.04.2025).

166. Gaillard, R. Lifestyle intervention strategies in early life to improve pregnancy outcomes and long -term health of offspring: a narrative review / R. Gaillard,

J. Wright, V.W.V. Jaddoe // *J. Dev. Orig. Health Dis.* – 2019. – Vol. 10, № 3. – P. 314 – 321. DOI: 10.1017/S2040174418000855.

167. Genotoxicity of a Low –Dose Nitrosamine Mixture as Drinking Water Disinfection Byproducts in NIH3T3 Cells / H. –Y. Wang, M. Qin, L. Dong, J. –Y. Lv [et al.]// *International Journal of Medical Sciences.* – 2017. – Vol. 14, № 9. – P. 961 – 969. DOI: 10.7150/ijms.20121.

168. González-Combarros, S. Risk Assessment of Chemical Mixtures in Foods: A Comprehensive Methodological and Regulatory Review / S. González-Combarros, O. Martínez-Cruz, V.M. Gómez-López // *Foods.* – 2026. – Vol. 15, № 2. – P. 244. DOI: 10.3390/foods15020244.

169. Griffin, G.F. Toxicity of the *Alternaria* metabolites alternariol, alternariol methyl ether, altenuene, and tenuazonic acid in the chicken embryo assay / G.F. Griffin, F.S. Chu // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1983. – Vol. 46, № 6. – P. 1420 – 1422.

170. Guidelines for Rapid Risk Analysis Following Instances of Detection of Contaminants in Food where a Regulatory Level Does Not Exist: CAC/GL 92–2019 [Электронный ресурс] / Codex Alimentarius Commission ; FAO, WHO. – Rome, 2019. – Режим доступа: https://workspace.fao.org/sites/codex/Standards/CXG+92-2019/CXG_092e.pdf (дата обращения: 08.03.2021).

171. Guidelines on the Use of Common and Differentiated Health Claims: CAC/GL 92–2019 [Электронный ресурс] / Codex Alimentarius Commission; FAO, WHO. – Rome, 2019. – Режим доступа: https://workspace.fao.org/sites/codex/Standards/CXG+92-2019/CXG_092e.pdf (дата обращения: 23.07.2022).

172. Health Canada. N-Nitrosodimethylamine (NDMA) in Drinking Water: Guideline Technical Document : draft for public consultation [Электронный ресурс] / Federal-Provincial-Territorial Committee on Drinking Water. – Ottawa, 2010. – Режим доступа: https://web.archive.org/web/20170202043918/http://www.hc-sc.gc.ca/ewh-semt/alt_formats/hecs-sesc/pdf/consult/_2010/ndma/draft-ebauche-eng.pdf (дата обращения: 26.11.2023).

173. Health Council of the Netherlands. N-Nitrosodimethylamine (NDMA): Health-Based Calculated Occupational Cancer Risk Values / Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). – The Hague, 1999. – 33 p.

174. Influence of feeding frozen complementary foods on food acceptance in infants: The randomized intervention trial Baby Gourmet / H. Kalloff, I. V. Schmidt, I. Heindl [et al.] // Nutrition Research. – 2021. – Vol. 87. – P. 49–56. DOI: 10.1016/j.nutres.2020.12.020.

175. Inter –Species Rescue of Mutant Phenotype–The Standard for Genetic Analysis of Human Genetic Disorders in *Drosophila melanogaster* Model / A. A. Ecovoiu, A. C. Ratiu, M. M. Micheu, M. C. Chifiriuc // International Journal of Molecular Sciences. – 2022. – Vol. 23. – P. 2613. DOI: 10.3390/ijms23052613.

176. International Agency for Research on Cancer (IARC). Agents Classified by the IARC Monographs [Электронный ресурс]. – Lyon, 2024. – Режим доступа: <https://monographs.iarc.who.int/list-of-classifications> (дата обращения: 03.05.2025).

177. International Cooperation for Convergence of Food Safety and Feed Regulation (ICCF). ICCF GL 02 – Subchronic Toxicity (Step 7) [Электронный ресурс]. – March 2019. – URL: https://iccffeed.org/wp-content/uploads/ICCF_GL_02-Subchronic-Toxicity-Step7.pdf (дата обращения: 03.07.2025).

178. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants / M. M. Black, A. H. Baqui, K. Zaman [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. – 2004. – Vol. 80, № 4. – P. 903–910. DOI: 10.1093/ajcn/80.4.903.

179. Krebs, N.F. Meat as an early complementary food for infants: Implications for macro- and micronutrient intakes / N.F. Krebs // Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program. – 2007. – Vol. 60. – P. 221–233. DOI: 10.1159/000106371.

180. Kumari, A. Tenuazonic Acid: A Potent Mycotoxin / A. Kumari, N.N. Tirkey // Recent Trends in Human and Animal Mycology / Ed. by K. Singh, N. Srivastava. – Singapore: Springer, 2019. – P. 203–211. DOI: 10.1007/978-981-13-9435-5_8.

181. Lijinsky, W. Carcinogenicity in rats of nitrosomethylethylamines labeled with deuterium in several positions / W. Lijinsky, M.D. Reuber // *Cancer Res.* – 1980. – Vol. 40. – P. 19–21.

182. Manea, M. A New Assessment of two transferase based liver enzymes in low and high fibrosis patients chronically infected with hepatitis B virus: A meta-analysis and pilot study / M. Manea, I. Mărunțelu, I. Constantinescu // *J. Clin. Med.* – 2024. – T. 13, № 13. – P. 3903. DOI: 10.3390/jcm13133903.

183. Measurement of AST and ALT with Pyridoxal–5'–Phosphate according to IFCC: A decades–long gap seems to be filled / I. Talli, L. Marchioro, M. Zaninotto [et al.] // *Clinical Chimica Acta.* – 2025. – Vol. 569. – Art. 120158. DOI: 10.1016/j.cca.2025.120158.

184. Meat as a first complementary food for breastfed infants: Feasibility and impact on zinc intake and status / N.F. Krebs, J.E. Westcott, N. Butler [et al.] // *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2006. – Vol. 42, No. 2. – P. 207–214. DOI: 10.1097/01.mpg.0000189346.25172.fd.

185. Mycotoxins as endocrine disruptors – an emerging threat / C. Martins, A. Vidal, M. De Boevre [et al.] // *Encyclopedia of Mycology.* – 2020. – P. 1–13. DOI: 10.1016/B978-0-12-809633-8.21037-6.

186. N–nitrosodimethylamine (NDMA), Liver Function Enzymes, Renal Function Parameters and Oxidative Stress Parameters: A Review / U. Usunomena, A.A. Joshua, O.T. Okugbo [et al.] // *British Journal of Pharmacology and Toxicology.* – 2012. – Vol. 3, № 4. – P. 165–176.

187. National Research Council. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals: 8th ed. / Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. – Washington, DC: The National Academies Press, 2011. – 246 p. DOI: 10.17226/12910.

188. New tricks of an old enemy: Isolates of *Fusarium graminearum* produce a type A trichothecene mycotoxin / E. Varga, G. Wiesenberger, C. Hametner [et al.] //

Environ Microbiol. – 2015. – Vol. 17. – P. 2588–2600. – DOI: 10.1111/1462-2920.12718.

189. N-нитрозоамины и нитриты в мясе и мясопродуктах / Г. Ф. Жукова, М. С. Горская, В. И. Родин, С. А. Хотимченко // Вопросы питания. – 1999. – Т. 68, № 4. – С. 32–34.

190. Occurrence and risk assessment of glycidyl and 3-monochloropropanediol esters in infant formulas marketed in Taiwan / C. Liu, S.T. Wang, C.H. Tan [et al.] // Food Additives & Contaminants: Part A. – 2024. – Vol. 41, № 4. – P. 352–364. DOI: 10.1080/19440049.2024.2319271.

191. Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). Guidance Document on Standardized Test Guidelines for Evaluating Chemicals for Endocrine Disruption. ENV/JM/MONO (2012)22 [Электронный ресурс]. – Paris, 2012. – Режим доступа: <https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?c=68&doclanguage=en&docid=50965266> (дата обращения: 18.07.2020).

192. Organotropic carcinogenic effects of 65 various N-nitroso-compounds on BD rats / H. Druckrey, R. Preussmann, S. Ivankovic, D. Schmähl // Zeitschrift für Krebsforschung. – 1967. – Vol. 69. – P. 103–201. DOI: 10.1007/BF00524152.

193. Pelto, G.H. Improving feeding practices: Current patterns, common constraints, and the design of interventions / G.H. Pelto, E. Levitt, L. Thairu // Food Nutr. Bull. – 2003. – Vol. 24. – P. 45–82. – DOI: 10.1177/156482650302400104.

194. Presence of emerging contaminants in baby food / M. Nobile, F. Arioli, R. Pavlovic [et al.] // Food Additives & Contaminants: Part A. – 2020. – Т. 37, № 1. – P. 131–142. DOI: 10.1080/19440049.2019.1682686.

195. Prevalence of Novel and Traditional Synthetic Phenolic Antioxidants in Baby Food from China: A Dominant Pathway for Infant Exposure / B. Du, B. Liang, Z. Pan [et al.] // Environ Sci Technol. – 2023. – Vol. 57, № 15. – P. 6119–6128. – DOI: 10.1021/acs.est.3c00079.

196. Progression of diethylnitrosodiethylamine–induced hepatic carcinogenesis in carnitine–depleted rats / S. S. Al–Rejaie, A. M. Aleisa, A. A. Al–Yahya [et al.] // *World Journal of Gastroenterology*. – 2009. – Vol. 15, № 11. – P. 1373–1380. DOI: 10.3748/wjg.15.1373.
197. Quinn, R. Comparing rat’s to human’s age: How old is my rat in people years? / R. Quinn // *Nutrition*. – 2005. – Vol. 21. – P. 775 –777. DOI: 10.1016/j.nut.2005.04.002.
198. Ren, H. Nutrition in early life and its impact through the life course / H. Ren, Y. Zhou, J. Liu // *Nutrients*. – 2025. – Vol. 17. – P. 632. DOI: 10.3390/nu17040632 173.
199. Review of the regulation and safety assessment of food substances in various countries and jurisdictions / B.A. Magnuson, I.C. Munro, P. Abbot [et al.] // *Food Additives & Contaminants: Part A*. – 2013. – Vol. 30, № 7. – P. 1147 –1220. DOI: 10.1080/19440049.2013.795293.
200. Rios-Leyvraz, M. Optimal intake of animal-source foods: a scoping review to inform a new WHO guideline / M. Rios-Leyvraz, J. Montez // *Adv. Nutr.* – 2025. – Vol. 16, № 8. – P. 100467. DOI: 10.1016/j.advnut.2025.100467.
201. Risk assessment of N –nitrosodimethylamine formed endogenously after fish –with –vegetable meals / M.J. Zeilmaier, M.I. Bakker, R. Schothorst, W. Slob // *Toxicological Sciences*. – 2010. – Vol. 116, № 1. – P. 323 –335. DOI:10.1093/toxsci/kfq093.
202. Risk evaluation of the *Alternaria* mycotoxin tenuazonic acid in foods for adults and infants and subsequent risk management / M. Rychlik, H. Lepper, C. Weidner, S. Asam // *Food Control*. – 2016. – Vol. 68. – P. 181 –185. DOI: 10.1016/j.foodcont.2016.03.035.
203. Root causes for presence of nitrosamine impurities in active pharmaceutical substances and finished pharmaceutical products / M. Prculovska, J. Acevska, A.P. Panovska [et al.] // *Macedonian Pharmaceutical Bulletin*. – 2022. – Vol. 68, № 3. – P. 25. DOI: 10.33320/maced.pharm.bull.2022.68.03.025.

204. Root-Bernstein, R.S. 'Evolutionary poker': an agent-based model of interactome emergence and epistasis tested against Lenski's long-term *E. coli* experiments / R.S. Root-Bernstein, M.I. Bernstein // *The Journal of physiology*. – 2024. – Vol. 602, № 11. – P. 2511–2535. DOI: 10.1113/JP284421.
205. Roszczenko, A. Effect of N –nitrosodimethylamine (NDMA) on activity of selected enzymes in blood serum of the rat / A. Roszczenko, J. Jablonski, J. Moniuszko –Jakoniuk // *Medycyna Pracy*. – 1996. – № 47. – P. 49 –53.
206. Sengupta, P. A Scientific Review of Age Determination for a Laboratory Rat: How old is it in comparison with Human age? / P. Sengupta // *Biomedicine International*. – 2012. – Vol. 2. – P. 81 –89.
207. Sengupta, P. The Laboratory Rat: Relating Its Age With Humans. / P. Sengupta // *International Journal of Preventive Medicine*. – 2013 – Vol. 4, No. 6. – P. 624-630.
208. Sources of supplemental iron among breastfed infants during the first year of life / D. L. Dee, A. J. Sharma, M. E. Cogswell [et al.] // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122. – № Supplement_2. – P. S98-S104. DOI: 10.1542/peds.2008-1315m.
209. Suvorov D.V. Assessment of potential hazards of the inadvertently present chemicals in food / D.V. Suvorov, N.V. Zaitseva, P.Z. Shur, S.E. Zelenkin // *Vietnamese Journal of Food Control*. – 2019. – Vol. 5, No. 4. – P. 622-633. – DOI 10.47866/2615-9252/vjfc.4009. – EDN YRCASY.
210. Tenuazonic acid, a toxin produced by *Alternaria alternata* / R.A. Meronuck, J.A. Steele, C.J. Mirocha [et al.] // *Appl Microbiol*. – 1972. – Vol. 23, № 3. – P. 613–617. DOI: 10.1128/am.23.3.613-617.1972.
211. The associations between serum trace elements and bone mineral density in children under 3 years of age / Z. Wu, Y. Yuan, J. Tian [et al.] // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 1890. DOI:10.1038/s41598-021-81501-3.
212. The carcinogenic agent diethylnitrosamine induces early oxidative stress, inflammation and proliferation in rat liver, stomach and colon: Protective effect of ginger extract / D.F. Mansour, H.M.I. Abdallah, B.M.M. Ibrahim [et al.] // *Asian Pacific*

Journal of Cancer Prevention: APJCP. – 2019. – Vol. 20. – P. 2551 –2561. DOI: 10.31557/APJCP.2019.20.8.2551.

213. The Direct Spectrophotometric Method Is Reliable for Initial Assessment of Total Bilirubin in Neonatal Venous Plasma / P. Makkong, P. Choosongsang, P. Choosongsang [et al.] // *Laboratory Medicine*. – 2022. – Vol. 53, № 2. – P. 199–205. DOI: 10.1093/labmed/lmab086.

214. Uslusoy, H.S. Noninvasive predictors for liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis / H.S. Uslusoy, S.G. Nak, M. Gülten // *World J. Hepatol.* – 2011. – Т. 3, № 8. – С. 219 –227. DOI: 10.4254/wjh.v3.i8.219.

215. Vandenberg, L. N. Hormones and endocrine–disrupting chemicals: low–dose effects and nonmonotonic dose responses / L. N. Vandenberg, T. Colborn, T. B. Hayes [et al.] // *Endocrine Reviews*. – 2012. – Vol. 33, № 3. – P. 378 –455. DOI: 10.1210/er.2011–1050.

216. Westin, J.B. Ingestion of Carcinogenic N-Nitrosamines by Infants and Children / J.B. Westin // *Archives of Environmental Health: An International Journal*. – 1990. – Vol. 45, № 6. – P. 359–363. – DOI: 10.1080/00039896.1990.10118755.

217. WHO. Chapter 5. Chemicals / In: *Compendium of WHO and other UN guidance in health and environment, 2024 update*. – Geneva: World Health Organization, 2024. – URL: <https://iris.who.int/handle/10665/378095> (дата обращения 19.01.2025).

218. World Health Organization. *Weight-for-Age* // *WHO Child Growth Standards: Methods and Development* [Электронный ресурс]. – Geneva, 2006. – Режим доступа: <https://www.who.int/tools/child-growth-standards/standards/weight-for-age> (дата обращения: 22.03.2018).

219. World Health Organization. *WHO Guideline for Complementary Feeding of Infants and Young Children 6–23 Months of Age* [Электронный ресурс]. – Geneva, 2023. – Режим доступа: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240081864> (дата обращения: 25.01.2026).

220. World Health Organization. WHO Human Health Risk Assessment Toolkit: Chemical Hazards. – 2nd ed. [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2021. – (IPCS Harmonization Project Document; No. 8). – ISBN 978-92-4-003666-6. – Режим доступа: <https://iris.who.int/handle/10665/345678> (дата обращения: 25.01.2026).

221. Yurchenko, S. Volatile N –Nitrosamines in various fish products / S. Yurchenko, U. Molder // Food Chemistry. – 2006. – Vol. 96. – P. 325 –333. DOI:10.1016/j.foodchem.2005.04.009.

222. Zinc supplementation sustained normative neurodevelopment in a randomized, controlled trial of Peruvian infants aged 6 –18 months / J. Colombo, N. Zavaleta, K.N. Kannass [et al.] // J. Nutr. – 2014. – Vol. 144, № 8. – P. 1298–1305. – DOI: 10.3945/jn.113.189365.

ПРИЛОЖЕНИЕ А

Масса тела животных, использованных в модельном эксперименте по обоснованию допустимой суточной дозы комплекса N-нитрозоаминов на основе количественной зависимости «экспозиция-эффект» по критериям допустимого риска здоровью (в возрасте 4 недель - начало эксперимента, 8 недель - окончание эксперимента)

Таблица А.1 – Масса тела лабораторных крыс перед запуском модельного эксперимента, кг

№ п/п	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	0,160	0,158	0,151
2	0,150	0,152	0,164
3	0,149	0,165	0,147
4	0,160	0,143	0,154
5	0,155	0,157	0,149
6	0,149	0,161	0,140
7	0,147	0,148	0,156
8	0,154	0,150	0,162
9	0,158	0,160	0,144
10	0,162	0,145	0,158
11	0,164	0,155	0,150
12	0,160	0,159	0,163
13	0,150	0,163	0,145
14	0,170	0,146	0,160
15	0,164	0,153	0,157
16	0,149	0,153	0,163
17	0,167	0,161	0,154
18	0,156	0,149	0,160
19	0,150	0,152	0,158
20	0,159	0,157	0,147
21	0,162	0,148	0,164
22	0,145	0,160	0,151
23	0,163	0,154	0,155
24	0,154	0,159	0,153
25	0,160	0,146	0,161
26	0,158	0,158	0,149
27	0,147	0,153	0,152
28	0,164	0,150	0,157
29	0,151	0,165	0,148
30	0,155	0,162	0,160
Q1	0,150	0,150	0,149
Медиана	0,157	0,155	0,155
Q3	0,162	0,160	0,160

Таблица А.2 – Масса тела животных по завершению модельного эксперимента, кг

№ п/п	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	0,239	0,237	0,235
2	0,211	0,229	0,240
3	0,227	0,242	0,228
4	0,240	0,231	0,233
5	0,233	0,235	0,239
6	0,249	0,240	0,241
7	0,260	0,230	0,232
8	0,239	0,225	0,226
9	0,220	0,245	0,244
10	0,224	0,238	0,237
11	0,230	0,236	0,230
12	0,240	0,233	0,229
13	0,230	0,241	0,246
14	0,235	0,228	0,231
15	0,239	0,239	0,238
16	0,245	0,243	0,227
17	0,232	0,224	0,243
18	0,228	0,234	0,234
19	0,241	0,232	0,225
20	0,237	0,247	0,242
21	0,226	0,226	0,236
22	0,234	0,230	0,230
23	0,240	0,239	0,240
24	0,236	0,235	0,235
25	0,229	0,227	0,239
26	0,239	0,240	0,240
27	0,227	0,225	0,237
28	0,241	0,235	0,235
29	0,243	0,243	0,259
30	0,237	0,230	0,234
Q1	0,229	0,229	0,231
Медиана	0,236	0,235	0,237
Q3	0,240	0,240	0,241

ПРИЛОЖЕНИЕ Б

Характеристика специализированного гранулированного корма (в соответствии с маркировкой) для лабораторных крыс, используемый в модельном эксперименте на инбредных линиях для обоснования допустимой суточной дозы комплекса N-нитрозоаминов по критериям допустимого риска здоровью с использованием количественных параметров зависимости «экспозиция-эффект»

Таблица Б.1 – Состав специализированного гранулированного корма, в соответствии с маркировкой

Компонент	Содержание в продукте от суточной потребности
Белок	20,0%
Жир	5,0%
Клетчатка	6,5%
Зола	7,0%
Кальций	1,0%
Фосфор	0,8%
Магний	0,24%
Натрий	0,26%
Калий	1,07%
Количественное содержание	
Витамин А	15,000 МЕ/кг
Витамин D3	1,500 МЕ/кг
Витамин Е	140 мг/кг
Витамин С	50 мг/кг
Сульфат меди (II)	5 мг/кг

Примечание. Корм соответствует требованиям ГОСТ Р 50258–92 и рекомендациям NRC (2011). В эксперименте 4 % массы суточного рациона заменялось на промышленные мясные консервы для детского питания (с 6 месяцев, без овощей). При таком соотношении (96 % корма + 4 % консервов) итоговый рацион содержит в среднем 19,6 % сырого белка и 5,0 % сырого жира, что соответствует физиологическим потребностям лабораторных крыс и не нарушает сбалансированность диеты.

ПРИЛОЖЕНИЕ В

Характеристика мясных консервов, предназначенных для питания детей с 6 месяцев, использованных в модельном эксперименте для обоснования допустимой суточной дозы комплекса N-нитрозоаминов по критериям допустимого риска здоровью с использованием количественных параметров зависимости «экспозиция-эффект»

Таблица В.1 – Характеристика промышленных мясных консервов для детского питания, закупленных в торговой сети города Пермь и использованных в эксперименте

Параметр	Образец 1	Образец 2
Наименование продукта (в соответствии с маркировкой)	Гомогенизированное пюре из мяса курицы	Гомогенизированное пюре из мяса говядины
Возрастная рекомендация (по маркировке)	Рекомендовано для детей с 6 месяцев	Рекомендовано для детей с 6 месяцев
Состав (по маркировке, в порядке убывания)	Мясо курицы, вода питьевая, подсолнечное масло, соль, мука рисовая	Мясо говядины, вода питьевая, подсолнечное масло, соль, мука рисовая
Белок, г/100 г	9,5	8,5
Жир, г/100 г	8,0	9,5
Углеводы, г/100 г	0,7	0,6
Энергетическая ценность, ккал/100 г	110	120
Форма выпуска и фасовка	Стеклянная банка, 100 г	Стеклянная банка, 100 г
Соответствие нормативным документам	Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части её маркировки»	Технический регламент Таможенного союза ТР ТС 021/2011 «О безопасности пищевой продукции», ТР ТС 022/2011 «Пищевая продукция в части её маркировки»

Примечание: Продукция приобретена в розничной торговой сети города Пермь в марте 2018 г. Все данные приведены в точном соответствии с информацией, указанной на потребительской упаковке, в соответствии с требованиями ТР ТС 022/2011. Оба образца относятся к категории гомогенизированных мясных консервов для детей раннего возраста и соответствуют требованиям ТР ТС 021/2011 к специализированным продуктам питания для детей до 3 лет. Различия в показателях белка, жира и углеводов находятся в пределах допустимой производственной вариабельности и не являются методологически значимыми для целей эксперимента.

ПРИЛОЖЕНИЕ Г

Биохимические показатели функции печени у лабораторных животных до и после периода кормления их мясными консервами, предназначенных для питания детей раннего возраста, содержащие комплекс N-нитрозоаминов

Таблица Г.1 – Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме животных до начала эксперимента, Ед/л

№ п/п	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	54	33	61
2	33	57	56
3	68	58	62
4	40	63	46
5	42	48	64
6	42	37	38
7	49	39	43
8	52	48	55
9	56	55	53
10	53	64	66
11	60	67	38
12	40	30	56
13	46	34	60
14	48	70	41
15	52	66	53
M±SD	49,0 ± 8,9	51,3 ± 13,8	54,6 ± 9,6
Медиана	49	55	55
Q25	42	38	44,5
Q75	53,5	63,5	60,5

Таблица Г.2 – Активность аспартатаминотрансферазы (АСТ) в плазме животных до начала эксперимента, Ед/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	125	130	128
2	130	123	142
3	135	121	129
4	123	142	133
5	126	131	125
6	141	120	130
7	128	129	123
8	130	132	136
9	112	119	130
10	126	132	118
11	140	119	135

Продолжение таблицы Г.2

1	2	3	4
12	123	132	133
13	126	137	121
14	130	122	119
15	121	128	128
M±SD	127,7 ± 7,3	127,8 ± 6,9	128,7 ± 6,7
Медиана	126	129	129
Q25	124	121,5	124
Q75	130	132	133

Таблица Г.3 – Активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме животных до начала эксперимента, Ед/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	1	3	3
2	0	0	3
3	8	8	3
4	7	3	2
5	3	10	3
6	6	0	3
7	0	3	4
8	10	1	3
9	0	0	3
10	0	0	3
11	3	4	4
12	0	0	6
13	3	3	4
14	4	3	2
15	2	1	3
Медиана	3,0	3,0	3,0
Q25	0,0	0,0	3,0
Q75	5,0	3,0	3,5

Таблица Г.4 – Активность щелочной фосфатазы в плазме животных до начала эксперимента, Ед/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	422	371	375
2	438	485	434
3	434	390	430
4	370	271	440
5	381	488	489
6	375	463	525
7	449	393	516
8	383	455	379
9	387	490	416

Продолжение таблицы Г.4

1	2	3	4
10	400	383	437
11	421	390	484
12	393	439	590
13	417	407	290
14	481	681	471
15	495	486	512
Медиана	417,0	439,0	440,0
Q25	385,0	390,0	423,0
Q75	436,0	485,5	500,5

Таблица Г.5 – Концентрация общего билирубина в плазме животных до начала эксперимента, мкмоль/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	1,48	0,99	0,16
2	0,65	0,75	1,12
3	1,12	0,89	0,80
4	0,67	1,17	0,90
5	1,13	0,69	1,30
6	0,16	1,19	0,70
7	0,18	0,39	0,50
8	1,08	0,79	0,50
9	0,19	0,97	0,60
10	0,39	0,79	0,90
11	0,87	0,83	1,12
12	0,56	1,03	1,16
13	1,05	0,77	0,80
14	0,97	0,56	0,90
15	0,75	0,59	0,70
Медиана	0,75	0,79	0,80
Q25	0,475	0,72	0,65
Q75	1,065	0,98	1,01

Таблица Г.6 – Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ) в плазме животных по завершении эксперимента, Ед/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	63	84	103
2	71	79	130
3	67	85	148
4	80	89	90
5	75	90	85
6	60	71	70
7	72	75	135
8	77	79	130

Продолжение таблицы Г.6

1	2	3	4
9	58	91	111
10	65	89	115
11	62	87	120
1	2	3	4
12	66	80	130
13	70	69	103
14	71	68	95
15	73	70	99
16	63	84	103
17	71	79	130
18	67	85	148
19	80	89	90
20	75	90	85
21	60	71	70
22	72	75	135
23	77	79	130
24	58	91	111
25	65	89	115
26	62	87	120
27	66	80	130
28	70	69	103
29	71	68	95
30	73	70	99
Медиана	70,0	80,0	112,5
Q25	65,0	75,0	95,0
Q75	72,0	88,0	130,0

Таблица Г.7 – Активность аспаратаминотрансферазы (АСТ) в плазме животных по завершении эксперимента, Ед/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	76	219	215
2	113	229	229
3	129	160	269
4	120	167	307
5	130	190	242
6	119	217	215
7	105	230	337
8	130	217	253
9	133	219	301
10	129	220	225
11	127	201	260
12	140	199	175
13	145	167	190

Продолжение таблицы Г.7

1	2	3	4
14	130	207	183
15	137	209	231
16	76	219	215
17	113	229	229
18	129	160	269
19	120	167	307
20	130	190	242
21	119	217	215
22	105	230	337
23	130	217	253
24	133	219	301
25	129	220	225
26	127	201	260
27	140	199	175
28	145	167	190
29	130	207	183
30	137	209	231
Медиана	129,5	212,0	230,0
Q25	123,5	199,0	215,0
Q75	135,0	219,0	262,0

Таблица Г.8 – Активность гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в плазме животных по завершении эксперимента, Ед/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	2	8	8
2	3	6	14
3	2	8	9
4	3	9	8
5	6	6	8
6	2	5	8
7	3	8	7
8	2	8	9
9	8	7	11
10	2	8	10
11	3	8	9
12	2	9	9
13	2	8	10
14	3	8	6
15	3	8	9
16	2	8	8
17	3	6	14
18	2	8	9

Продолжение таблицы Г.8

1	2	3	4
19	3	9	8
20	6	6	8
21	2	5	8
22	3	8	7
23	2	8	9
24	8	7	11
25	2	8	10
26	3	8	9
27	2	9	9
28	2	8	10
29	3	8	6
30	3	8	9
Медиана	3,0	8,0	9,0
Q25	2,0	7,5	8,0
Q75	3,0	8,0	9,5
19	3	9	8

Таблица Г.9 – Активность щелочной фосфатазы в плазме животных по завершении эксперимента, Ед/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	330	197	242
2	179	287	229
3	316	439	290
4	160	391	379
5	239	171	491
6	183	288	371
7	219	349	219
8	190	290	628
9	303	407	399
10	189	391	571
11	219	291	427
12	190	169	314
13	196	299	290
14	279	417	427
15	263	319	499
16	330	197	242
17	179	287	229
18	316	439	290
19	160	391	379
20	239	171	491
21	183	288	371
22	219	349	219
23	190	290	628

Продолжение таблицы Г.9

1	2	3	4
24	303	407	399
25	189	391	571
26	219	291	427
27	190	169	314
28	196	299	290
29	279	417	427
30	263	319	499
Медиана	219,0	299,0	379,0
Q25	189,5	287,5	290,0
Q75	271,0	391,0	459,0

Таблица Г.10 – Концентрация общего билирубина в плазме животных по завершении эксперимента, мкмоль/л

№	Контрольная группа	Опытная группа № 1	Опытная группа № 2
1	2	3	4
1	0,76	0,99	1,48
2	0,65	0,75	0,80
3	1,12	0,69	0,78
4	0,67	0,89	0,50
5	1,13	1,17	0,77
6	0,16	1,19	0,59
7	0,18	0,79	1,12
8	1,08	0,97	0,80
9	0,19	0,79	0,90
10	0,39	0,83	1,30
11	0,87	1,03	0,16
12	0,56	0,77	1,12
13	1,05	0,99	1,16
14	0,97	0,39	0,80
15	0,75	0,56	0,90
16	0,76	0,99	1,48
17	0,65	0,75	0,80
18	1,12	0,69	0,78
19	0,67	0,89	0,50
20	1,13	1,17	0,77
21	0,16	1,19	0,59
22	0,18	0,79	1,12
23	1,08	0,97	0,80
24	0,19	0,79	0,90
25	0,39	0,83	1,30
26	0,87	1,03	0,16
27	0,56	0,77	1,12
28	1,05	0,99	1,16
29	0,97	0,39	0,80
30	0,75	0,56	0,90

Продолжение таблицы Г.10

1	2	3	4
Медиана	0,8	0,8	1,4
Q25	0,6	0,6	1,3
Q75	1,0	1,2	1,5

Примечание: Контрольная группа – животные на стандартном рационе; Опытная группа 1 – животные, получавшие мясные консервы с содержанием комплекса N-нитрозоаминов в концентрации 7,7 мкг/кг продукта; Опытная группа 2 – животные, мясные консервы с содержанием комплекса N-нитрозоаминов в концентрации 11,0 мкг/кг продукта.

ПРИЛОЖЕНИЕ Д

Определение N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для детского питания с 6 месяцев до 3-х лет, реализуемых на территории России и Вьетнама для оценки риска здоровью целевой группы населения

Таблица Д.1 – Фактическое содержание N-нитрозоаминов в мясных консервах, предназначенных для детского питания с 6 месяцев до 3-х лет, реализуемых на территории России и Вьетнама, мг/кг продукта

Образец	Россия				Вьетнам			
	НДМА	МЭНА	НДПА	НДБА	НДМА	МЭНА	НДПА	НДБА
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	0,0036	0,001	0,00048	0,0018	0,0097	0,0025	0,00024	0,0005
2	0,001	0,0011	0,00045	0,0019	0,0015	0,0023	0,00045	0,00935
3	0,0015	0,0012	0,00398	0,0149	0,00086	0,001	0,00043	0,0059
4	0,0049	0,00076	0,00045	0,0059	0,00042	0,001	0,0002	0,002
5	0,0007	0,001	0,00045	0,0019	0,0017	0,0012	0,00398	0,0019
6	0,001	0,00067	0,00045	0,00205	0,0003	0,0005	0,00089	0,00038
7	0,0009	0,001	0,00045	0,0019	0,0014	0,00076	0,00049	0,015
8	0,0017	0,001	0,00043	0,0002	0,0049	0,0002	0,0002	0,0149
9	0,001	0,001	0,00045	0,015	0,0036	0,0005	0,0017	0,0002
10	0,0014	0,00105	0,00024	0,002	0,0007	0,001	0,00038	0,0002
11	0,0004	0,0009	0,00045	0,00038	0,0014	0,00067	0,00048	0,00055
12	0,001	0,001	0,0002	0,0019	0,0004	0,0003	0,0003	0,0003
13	0,0003	0,0005	0,00089	0,00935	0,0013	0,0009	0,00044	0,0018
14	0,001	0,0023	0,00046	0,002	0,002	0,0011	0,00046	0,002
15	0,0005	0,001	0,00038	0,00055	–	–	–	–
16	0,001	0,0005	0,00047	0,0019	–	–	–	–
17	0,0012	0,0025	0,0017	0,0019	–	–	–	–
18	0,0011	0,0002	0,0004	0,0005	–	–	–	–
19	0,001	0,001	0,00045	0,0019	–	–	–	–
20	0,001	0,001	0,00045	0,0019	–	–	–	–
Q1	0,0009	0,00085	0,000448	0,0019	0,00073	0,0006	0,00026	0,00044
Медиана	0,001	0,001	0,00045	0,0019	0,00135	0,00095	0,000445	0,00185
Q3	0,0015	0,00113	0,00066	0,00378	0,00275	0,00115	0,001015	0,006725

Примечание: НДМА – N-нитрозодиметиламин, МЭНА – N-нитрозометилэтиламин, НДПА – N-нитрозодипропиламин, НДБА – N-нитрозодибутиламин.

ПРИЛОЖЕНИЕ Е

Акты внедрения результатов диссертационного исследования в практику

АКТ

внедрения в деятельность Управления Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Пермскому краю

результатов диссертационной работы Д.В. Суворова

«Научное обоснование по критериям риска здоровью допустимого содержания N-нитрозаминов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста»

г. Пермь

«16» сентября 2025 г.

Комиссия в составе:

- Председатель: Д.М. Шляпников, главный врач ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»;
- М.В. Савинова, заведующий отделом обеспечения лабораторной деятельности-врач по общей гигиене ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»;
- Л.О. Шардакова, заведующий лабораторией химических факторов – химик-эксперт медицинской организации отдела обеспечения лабораторной деятельности ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Пермском крае»;

удостоверяем, что результаты диссертационной работы научного сотрудника отдела анализа рисков здоровью ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения» Суворова Дмитрия Владимировича «Научное обоснование по критериям риска здоровью допустимого содержания N-нитрозаминов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста» использованы при планировании мониторинга пищевой продукции, предназначенной для детского питания, в отношении выявления и идентификации незаявленных и непреднамеренно присутствующих химических загрязнителей, с применением:


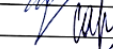

- разработанной системы критериев идентификации приоритетных загрязнителей;
- установленных параметров оценки риска.

Внедрение положений диссертации Д. В. Суворова в практику позволило в соответствии с Методическими рекомендациями МР 1.2.0228-20 «Порядок выявления и идентификации незаявленных и потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических веществ в пищевой продукции»:

1. повысить эффективность контроля за безопасностью пищевой продукции для детей;

2. обеспечить соответствие нормативной базы современным требованиям аналитической токсикологии и принципам оценки риска здоровью.

Подписи:


 /Д.М. Шляпников /
 /М.В. Савинова /
 /Л.О. Шардакова /

*Подписи удостоверяю начальник отдела
Шаров Виктор Александрович*



УТВЕРЖДАЮ

Проректор по образовательной
деятельности ФГБОУ ВО ПГМУ имени
академика Е.А. Вагнера Минздрава
России, доктор медицинских наук,
профессор


_____ Н.В. Минаева
«20» ноября 2025 г.

АКТ

внедрения в учебную деятельность ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России результатов диссертационной работы Суворова Дмитрия Владимировича «Научное обоснование по критериям риска здоровью допустимого содержания N-нитрозоаминов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста»

Мы, нижеподписавшиеся, комиссия в составе: председателя – заведующей кафедрой общей гигиены и профильных гигиенических дисциплин, д.м.н., профессора Л.В. Кириченко, членов комиссии: доцента кафедры общей гигиены и профильных гигиенических дисциплин, к.м.н. Е.А. Рязановой, доцента кафедры общей гигиены и профильных гигиенических дисциплин, к.м.н. Л.П. Мошенцовой, удостоверяем, что результаты диссертационной работы Д.В. Суворова «Научное обоснование по критериям риска здоровью допустимого содержания N-нитрозоаминов в пищевых продуктах для питания детей раннего возраста» используются в учебной деятельности кафедры при преподавании вопросов, связанных с гигиеническими особенностями обоснования допустимых уровней содержания контаминантов в продуктах питания, в т.ч. в части выделения приоритетных для нормирования соединений и проведения токсикологических экспериментов.

Председатель



Л.В. Кириченко

Члены комиссии:



Е.А. Рязанова

Л.П. Мошенцова

Подписи заверяю:


_____ Н.В. Минаева
«20» ноября 2025 г.





MINISTRY OF HEALTH
NATIONAL INSTITUTE FOR FOOD CONTROL (NIFC)
 65 Pham Than Duat Street, Cau Giay District, Hanoi
 Tel: + 84 2439335741 Website: www.nifc.gov.vn

August 06, 2025

IMPLEMENTATION CERTIFICATE

of the results from the dissertation work by D.V. Suvorov
 "Scientific Substantiation of Health Risk-Based Allowable Levels
 of N-Nitrosamines in Food Products for Young Children"

The National Institute for Food Control hereby certify that the results of the dissertation work by Researcher D.V. Suvorov "Hygienic Assessment of Health Risks Associated with N-Nitrosamines Content in Food Products for Young Children" (the algorithm for detection and identification of undeclared chemical substances in food products and the methodology for assessing potentially hazardous unintentionally present chemical compounds) have been implemented in the research activities of the National Institute for Food Control (NIFC) under the Ministry of Health of the Socialist Republic of Vietnam and are being applied for planning and conducting health risk assessments related to chemical exposure through food products as well as development of risk management strategies.

Best regards,



Assoc. Prof. Le Thi Hong Hao

Director General, National Institute for Food Control (NIFC)
 Address: 65 Pham Than Duat, Cau Giay, Hanoi, Vietnam
 Email: haolth@nifc.gov.vn

Перевод с английского и вьетнамского языков на русский язык

Эмблема Национального института по контролю качества пищевых продуктов

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
 НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ ПО КОНТРОЛЮ КАЧЕСТВА ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТОВ (NIFC)
 65 ул. Фам Тан Дуат, район Кауэяй, Ханой
 Тел.: +84 2439335741 Вебсайт: www.nifc.gov.vn

06 августа 2025 года

АКТ О ВНЕДРЕНИИ

результатов диссертационной работы Суворова Д.В.
 «Научное обоснование по критериям риска здоровью содержания N-нитрозаминов в пищевых продуктах, предназначенных для питания детей раннего возраста»

Национальный институт по контролю качества пищевых продуктов настоящим удостоверяет, что результаты диссертационной работы Суворова Д.В. «Гигиеническая оценка по критериям риска здоровью содержания N-нитрозаминов в пищевых продуктах, предназначенных для питания детей раннего возраста» (алгоритм обнаружения и идентификации незаявленных химических веществ в продуктах питания и методология оценки потенциально опасных непреднамеренно присутствующих химических соединений) были внедрены в научной деятельности Национального института по контролю качества пищевых продуктов при Министерстве здравоохранения Социалистической Республики Вьетнам и применяются в целях планирования и проведения оценки риска здоровью в результате воздействия химических соединений, содержащихся в продуктах питания, а также в целях разработки стратегий управления рисками.

С уважением,

(подпись)
 Доцент Ле Тхи Хонг Хао

Генеральной директор Национального института по контролю качества пищевых продуктов (NIFC)
 Адрес: 65 ул. Фам Тан Дуат, район Кауэяй, Ханой, Вьетнам
 Email: haolth@nifc.gov.vn

Круглая печать: Национальный институт по контролю качества пищевых продуктов

Перевод выполнен в
 «Агентство перевода «АВОКАДО»
 За верность перевода:

