



МЕЛАМИН В МОЛОЧНЫХ И ПИЩЕВЫХ ПРОДУКТАХ: ДИНАМИКА И СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К РЕШЕНИЮ ПРОБЛЕМЫ

К.В. Молчанова, Е.О. Фомина, А.Л. Носенко.

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины, Киев

Резюме. У статті наведені дані та проаналізовано інформацію щодо фактів зростання числа випадків утворення каменів у нирках і розвитку ниркової недостатності у дітей грудного віку. Як вважають, ці факти пов'язані з вживанням дитячої суміші, зараженої меламіном і виробленої в Китаї. Виявлено, що протягом кількох місяців у сире молоко навмисно додавали меламін для імітації високого вмісту білка. Постало питання про визначення норми вмісту меламіну в продуктах харчування.

Ключові слова: продукти харчування, меламін, ціанурова кислота, експериментальні дані, нормування.

Summary. The article provides the data about dramatic growth of the cases connected with the formation of the stones in kidneys and assume, kidney's deficiency in infants as considered these facts is connected with the use into the food the children's mixture, infected with melamine in China. It was revealed, that during several months melamine had been added into the milk for the imitation of the high content of protein. The problem of melamine usage norms has been issued.

Key words: foodstuffs, melamine, cyanuric acid, experimental data, regulation.

Интерес общественности к меламину, как возможному источнику отравлений, возник после того, как в Китае около 1500 енотовидных собак умерли от развившейся почечной недостаточности после употребления в еду искусственного корма. Подобные случаи регистрировались в разных странах.

В 2007 году возникла крупная вспышка почечной недостаточности у кошек и собак в США, связанная с употреблением ими в пищу корма для домашних животных, в котором, как оказалось, были обнаружены меламин и циануровая кислота. Острое токсическое воздействие не было описано. После вскрытия был проведен гистологический анализ, в результате которого в почках обнаружены камни. Таким образом, развитие мочекаменной болезни у животных, длительно потребляющих меламин (искусственные корма), начали связывать с этим веществом [3].

В сентябре 2008 года стало известно о "загрязнении меламином различных видов пищевых продуктов (молоко, детские молочные смеси, йогурты, конфеты, шоколад, чайные напитки) в КНР, Сингапуре, Новой Зеландии, Гонконге, Республике Корея в концентрациях до 2560 мг/кг" (по данным Международной сети органов по безопасности пищевых продуктов [14].

Выяснилось, что меламин добавляли в продукты питания и корма для животных с целью имитации высокого содержания белка — одного из важнейших показателей качества продукции, определяющего ее пищевую ценность. Классическим и до сих пор единственным общепризнанным арбитражным методом определения белка является ме-

тод Кьельдаля / Дюма (он же метод определения общего азота по Кьельдалю). Небольшая молекула меламина содержит в своей структуре 6 атомов азота (66% азота), поэтому даже незначительная примесь этого химического соединения способна создать иллюзию высокой питательной ценности продукта или корма.

Таким образом, анализ по методу Кьельдаля оказывается неселективным к природе атомов азота, не дает возможности провести границу между азотом белкового или иного происхождения.

В сложившейся ситуации — фальсификации молока и молочных продуктов меламином — необходимо было предложить высокоселективный, чувствительный и точный метод определения меламина. К таким методам, в частности, относятся комбинированные сепарационные методы анализа, в том числе хроматографические.

Настораживает и тот факт, что в мире нередко возникают скандалы, связанные с качеством продуктов питания. И детские смеси, к сожалению, в них фигурируют.

Отсутствие установленных допустимых пределов привело к тотальному запрету на широкий спектр продовольствия. Продукты питания, содержащие как 1 мг/кг, так и 100 мг/кг меламина, запрещались одинаково [6].

Наилучшим первым питанием для ребенка является материнское молоко. Но при недостатке грудного молока, медицинских противопоказаниях к кормлению грудью, некоторых отклонениях в здоровье матери или ребенка возникает необходимость перевода ребенка на смешанное или искусственное вскармливание.

Все искусственные смеси должны соответствовать рекомендациям ВОЗ и стандартам Европейского Кодекса детского питания (Codex Alimentarius). Несанкционированные составляющие специально разработанного рецепта могут привести к тому, что младенцы не будут получать должное количество и качество питательных веществ, требуемых для надлежащего роста и развития. Это может привести не только к отставанию в наборе массы и психическом развитии, но и появлению хронических заболеваний в еще несформированном организме.

Молоко в процессе промышленной переработки проходит стадию сухого молока, подвергается термической и прочей обработке, а это означает, что изначальная пищевая ценность молока значительно утрачивается. Маркируется такое молоко, как "восстановленное" или "нормализованное". Это означает, что молочный продукт произведен "исключительно из молока с удалением или добавлением его составных частей для приведения состава молока к показателям, установленным в национальных стандартах".

Инцидент с китайским меламинам является ярким примером искусственного повышения в молочном продукте белка путем "подгонки" его под официальный стандарт, добавляя несанкционированные стандартом химические вещества.

Меламин, относящийся к классу циклических цианамидов, был открыт немецким химиком Ю.Либихом в 1834 году. Меламин — органическое химическое соединение, как правило, в сухом виде представляющее собой белые прозрачные кристаллы. Меламин — насыщенное азотом вещество. Представители: Меламин БАСФ, Меламин полифосфат МРР-01, Меламин цианурат, Меламин Exflam MA 40.

Объемы производства: 600 000 т — производятся во всем мире, примерно 30 производителей. 250 000 т — используются в Европе.

Распределение в окружающей среде. На воду приходится — 99,99 %, почва — 0,006 %, осадки — 0,000 1 %, воздух — <0,000 1 %.

Выбросы меламина в сточные воды связаны с его производством. Эта ситуация наблюдается при обработке меламина, который поступает на промышленные химические заводы. Меламин хорошо адаптирован для очистки. Вода — самая важная составляющая часть в экологической судьбе вещества.

Параметры, используемые для оценки объемов переработки на производстве: освобождение от меламина на производстве — 300 т меламина в год (Agrolinz Melamin), 80% которого ликвидируются WWTP (Wastewater Treatment Plant). Продолжительность эмиссии: 300 дней.

Меламин плохо разлагается в почве, с периодом полураспада около 2–3 лет. Уровень нитрификации в почве был определен — до 18% через 6–24 недели. Продукты распада не представляют токсикологическую опасность.

Адсорбция в почве является низкой.

Области применения. В химической промышленности: для производства водостойких клеев, пропиточных смол и литевых смесей; как огнезащитная добавка для мягких полиуретановых пленок; для производства покрытий поверхностей автомобилей и домашних приборов; для производства добавок к высококачественным бетонам.

В бумажной промышленности: в виде меламино-формальдегидной смолы для повышения водостойкости и сопротивляемости к истиранию.

В текстильной промышленности: для производства пропиток, повышающих абразивную устойчивость, стабильность размеров и понижающих воспламеняемость; в производстве меламиновых синтетических волокон, устойчивых к нагреванию, воспламенению и воздействию химических препаратов; как добавка к печатным краскам для повышения устойчивости к мокрому абразивному истиранию и стирке.

В кожевенной промышленности: в производстве смол, используемых для дубления

В производстве домашней утвари: как меламиновые литевые смеси для производства посуды и санитарно-гигиенических изделий.

В мебельной промышленности: при производстве клеев для водостойкой ДСтП и фанеры, а также пропиточных смол для декоративных бумажных покрытий.

В электротехнике: при производстве деталей, устойчивых к электрическому пробое и искрению.

В автомобильной промышленности: в виде смолы при производстве кузовов и аксессуаров; при производстве отделочных покрытий.

В резиновой промышленности: в качестве вспомогательного вещества при производстве резины.

В металлообрабатывающей промышленности: как добавка в ванну для закалки металла.

В фармакологии: производные меламина содержатся в мышьяковистых лекарствах, используемых для лечения африканской сонной болезни (трипаносомоз).

Меламин — основной компонент жёлтого пигмента 150 (краситель для чернил и пластмасс). Входит в состав азотистых удобрений.

Молекула меламина может присоединять к себе до шести молекул формальдегида, образуя гексаметилолмеламин, являющийся наиболее устойчивым соединением. Важной особенностью с технической точки зрения является реакция поликонденсации между меламином и формальдегидом с образованием меламино-формальдегидной смолы.

Наблюдается высокий спрос на водостойкую фанеру на основе меламино-формальдегидных клеев, которая в отличие от фанеры марки ФСФ не только экологически безопасна, но и отличается большой атмосферостойкостью. Атмосферостойкая фанера на меламиновых клеях составляет основную часть экспорта в США и страны Евросоюза.

Меламин используется в производстве меламинаминовых смол в основном посредством реакции с формальдегидом. Разлагаясь при нагревании или при горении, образует ядовитые и раздражающие пары, включая цианид, окиси азота и аммиак.

Циануровая кислота. К триаминам и его производным относят циануровую кислоту, меламин, аммелид, аммелин, уреидомеламин и метилмеламин.

Циануровая кислота — структурный аналог меламина. Она может быть обнаружена в качестве примеси меламина. Циануровая кислота является одобренным Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами в США (FDA) компонентом кормового биурета, пищевой добавки для жвачных животных.

Циануровая кислота присутствует в воде плавательных бассейнов, как продукт распада дихлоризоциануратов, используемых для дезинфекции воды. Также источником может быть питьевая вода, в качестве обеззараживания которой применялась циануровая кислота. В составе такой воды можно обнаружить цианурат, основной продукт распада циануровой кислоты.

Меламин. Это соединение имеет низкую острую токсичность — средняя смертельная доза при оральном поступлении для крысы составляет 3161 мг на кг массы тела (LD_{50}).

Интересно провести параллели с некоторыми химическими продуктами и общеизвестными лекарствами (LD_{50} — oral, крысы):

- Столовая соль — 3000 мг/кг;
- Парацетамол — 1944 мг/кг;
- Аспирин — 200 мг/кг;
- Кофеин — 192 мг/кг;
- Никотин — 55 мг/кг.

Характерное воздействие на организм человека связано, прежде всего, с поражением мочевыделительной системы: выпадением кристаллов в моче, с последующим образованием камней в почках и развитием почечной недостаточности.

За исключением данного инцидента, связанного с фальсификацией в области безопасности пищевых продуктов, вероятность воздействия меламина на потребителей считалась незначительной.

Источники меламина в пищевых продуктах. Никаких значительных воздействий меламина на потребителей не наблюдалось лишь потому, что большая часть меламина перерабатывается в промышленности, главным образом при производстве меламинаминовых смол. И лишь незначительное количество меламина, используемое в качестве полимеров и красок, могло контактировать с людьми. Так было до недавних пор.

За последние полгода на первое место вышли факты фальсификации продуктов некоторыми фирмами-изготовителями в Китае, в результате чего меламин был умышленно добавлен в продукты питания.

Также есть факты неумышленного использова-

ния сырья, загрязненного меламином (порошка молока). Так как меламин плохо растворим в воде (при 20°C составляет 3,2 г/л), то предварительно вещество должно быть растворено в формальдегиде перед тем, как оно будет добавлено к жидким продуктам.

Гидролизаты, концентраты, изоляты, сыворотки, ароматизаторы (масла и молока), полученные при обычных условиях переработки молока, к которым предъявляются требования высокого содержания белка, при их фальсификации могут содержать высокие уровни меламина. Следует отметить, что список продуктов с предполагаемым содержанием меламина будет стремительно расти и в будущем включать не только продукты исключительно молочного происхождения, но и мясо, колбасы, кур, рыбу, яйца — полученные от животных, питающихся кормами, содержащими меламин. Содержание меламина в пшеничной клейковине, рисовом белке, в различных крупах, кофе и т.д. также уже доказанный факт [9]. Из данных, о которых сообщают США (FDA), в клейковине пшеницы и белке рисового концентрата, импортированного из Китая, был обнаружен меламин в диапазоне 2–80 г/кг.

Меламин был обнаружен в качестве одного из метаболитов пестицида циромазина в растениях, у коз, кур и крыс. Дело в том, что в ряде стран (США, Канаде, Китае, Австралии, Новой Зеландии) циромазин разрешен для использования в качестве удобрений, а также агрохимикатов — фунгицида, как средство для уничтожения эктопаразитов в ветеринарии, как системный инсектицид, который хорошо поглощается тканями растений. Циромазин при разложении образует меламин. И в случае, когда, например, нарушается технология применения этих средств, незначительная концентрация химиката может оказаться в пищевом сырье (мясе, молоке, зерновых) и произведенных из него изделиях. Также этот механизм может быть реализован при использовании азотных удобрений, в условиях использования меламина, как источника азота, для выращивания зерновых культур.

Меламин не являлся до недавних пор рутинным параметром тестирования контроля качества любого продовольственного продукта или компонента пищи.

В водных и щелочных растворах по мере увеличения температуры и давления меламин гидролизует последовательно до аммелина, аммелида, циануровой кислоты и, наконец, до NH_3 и CO_2 .

Из пресс-форм, под воздействием кислых пищевых продуктов, таких как лимонный или апельсиновый сок или простокваша, при высоких температурах также возможно выделение меламина (OCDE — The Organization for Economic Cooperation and Development).

Выщелачивание меламина из пластмасс происходит с использованием технологических процес-

сов обработки пищи, контейнеров или упаковочных материалов, которые соприкасались с пищей, особенно кислыми пищевыми продуктами, при высоких температурах. Меламиновая посуда при покупке надежно защищена полимером, который создает покрытие. Уже после месяца использования меламиновая посуда покрывается сетью микротрещин. В ходе длительной эксплуатации происходит его высвобождение.

Меламин методом жидкостной хроматографии был обнаружен в напитках на уровне 0,54; 0,72; 1,42 и 2,2 мг/кг в кофе, апельсиновом соке, лимонном соке и молоке соответственно с пределом обнаружения 0,05 мг/л. Эти уровни обнаруживались при переходе меламина из меламиновых чашек, изготовленных из меламиноформальдегидных смол, в напитки при экспериментальных условиях горячих и кислых сред [7].

Посуда из меламина запрещена к продаже на территории России в качестве пищевой посуды. В перечне материалов, изделий и оборудования, разрешенных Минздравом России для контакта с пищевыми продуктами, меламина нет. Органы Роспотребнадзора, если и выдают фирмам санитарно-эпидемиологические заключения на меламиновые изделия (в основном декоративные — вазочки, подставки, подсвечники и т.п.), то на них обязательно должно быть указано: "Не предназначено для контакта с пищевыми продуктами" (Роспотребнадзор). Таким образом, Роспотребнадзор не допускает посуду и столовые приборы из меламина к реализации для детей раннего возраста. Не рекомендует использование посуды из меламина в системе общественного питания, а также в быту для контакта с горячими блюдами и напитками. Данная продукция предназначена для "...взрослого населения при условии кратковременного контакта с холодными и/или сухими продуктами, фруктами".

В Европе меламин одобрен для использования как мономер и как добавка в пластмассах с определенным пределом перехода в пищевые продукты на уровне 30 мг/кг (Директива Комиссии 2002/72/ЕС).

Украина находится на данный момент на этапе урегулирования изложенных выше положений.

Допустимые уровни содержания меламина в продуктах питания. Источником меламина в продуктах может быть пищевая упаковка либо моющий раствор, применяемый для обработки оборудования на предприятиях по производству продуктов питания. В связи с широким применением меламина, в том числе в материалах, соприкасающихся с пищевыми продуктами, его незначительные уровни могут обнаруживаться в пищевых продуктах и не быть связанными с умышленным подмешиванием. Вследствие чего невозможно свести содержание меламина к "нулю". Некоторые страны установили правовые ограничения в отношении перехода меламина из соприкасающихся с

пищевыми продуктами материалов в пищевые продукты. Сведение к "нулю" содержания меламина в продовольствии с большой долей вероятности приведет к всемирной нехватке продуктов питания. Поэтому на данном этапе возник вопрос об определении приемлемых и безопасно допустимых пределов для защиты потребителей.

В своей предварительной оценке FDA изложила подход к тому, как определять уровень, при котором будет достигнута величина "допустимого суточного потребления" с учетом местных обычаев потребления пищевых продуктов, популяции и расы. Применяя этого подход, необходимо учитывать средний вес человека из целевой популяции для определения допустимого количества меламина из расчета на человека в день, а также количество соответствующих пищевых продуктов, съедаемых в день.

Нормы содержания меламина в продуктах питания были установлены экспертами по безопасности продуктов питания Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в ходе конференции, прошедшей в Оттаве (Канада) [11].

Согласно новым нормативам допустимое суточное поступление (ДСП) не должно превышать [16]:

- 0,2 мг/кг/сутки (ВОЗ);
- 0,5 мг/кг/сутки для общего количества меламина и аналогов суммарно (EFSA);
- 0,63 мг/кг/сутки (американский FDA).

Для ребенка грудного возраста весом 5 кг допустимое количество меламина равно 2,5 мг в день. Это количество будет достигнуто при потреблении 750 мл жидкой (или восстановленной) смеси, загрязненной на уровне около 3,3 мг/л. Для сравнения продукт "Санлу", ставший причиной случаев отравления в Китае, был загрязнен на уровне более 2500 мг/кг сухой смеси, что соответствует приблизительно 350 мг/л в восстановленном продукте [12].

Необходимо отметить: для данного подхода характерна значительная неопределенность. Это связано с тем, что касательно токсичности меламина зарегистрированы межвидовые различия в зависимости от токсикокинетических особенностей. А также из-за недостатка информации о специфической чувствительности детей.

На основании аналогичных расчетов, с учетом ныне известных данных о путях поступления, суммирования и комбинированной токсичности большинство стран мира установили предельно допустимые уровни меламина в продуктах питания [5].

— Российская Федерация (постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 01.10.08): молоко, молочное сырье, кисломолочные продукты, молочные консервы, изоляты, гидролизаты, концентраты, мука, БАДы на основе молочного сырья — содержание меламина не допускается свыше 1 мг/кг [17].

— Китай: пределы были установлены в пределах 1 мг/кг для детского питания и 2,5 мг/кг для про-

дуктов, в состав которых входит молочное сырье, с содержанием молока не менее 15%, (жидкое молоко); согласие достигнуто пятью правительственными агентствами, включая Министерство здравоохранения.

- Гонконг: максимальный допустимый предел — 1 мг/кг для продуктов молока, потребляемых детьми моложе 3 лет, беременными или кормящими женщинами; максимум — 2,5 мг/кг для других продовольственных продуктов.
- Канада: детское питание и исходное молочное сырьё: 1 мг/кг, другое продовольствие, содержащее молоко и компоненты молока — 2,5 мг/кг.
- США(FDA): пищевые продукты, кроме детского, — питания — 2,5 предела мг/кг.
- ЕС: максимальное значение — 2,5 мг/кг меламина в продуктах, содержащих молоко.
- Новая Зеландия: максимум 5 мг/кг для большинства пищевых продуктов; 1 мг/кг (предел обнаружения, LOD) для детского питания.

Реализация продуктов, в которых содержание меламина будет превышать установленные нормы, запрещена, нарушители будут преследоваться по закону.

Установленная ВОЗ предельная норма содержания меламина в пищевых продуктах, не является "безопасным" уровнем и подразумевает лишь ту дозу, которую человек может употребить без повышения риска для здоровья.

FDA никогда не делала заявлений о том, что загрязнение меламином особенно опасно, поскольку вещество очень нетоксично. Отдельно взятый меламина имеет низкую токсичность, но, как показали экспериментальные исследования, в сочетании с циануровой кислотой он приводит к образованию кристаллов и последующему поражению почек. Неизвестно была ли циануровая кислота также добавлена преднамеренно или же она явилась сопутствующим продуктом меламина. В результате анализа зараженного компонента (глютена), вызвавшего вспышку заболеваемости, выявлены следующие триазиновые соединения: меламина 8,4%, циануровая кислота 5,3%, аммелид 2,3%, аммелин 1,7%, уреидомеламина и метилмеламина, оба менее 1% [1].

Экспериментальные данные. Получены данные об исследовании кормов для животных, в результате опытов, проведенных на крысах, мышах и собаках. Основными последствиями токсического воздействия меламина в процессе употребления пищи крысами и мышами было образование камней, воспалительные реакции и гиперплазия мочевого пузыря [2]. У собак была зарегистрирована меламина кристаллурия. А у крыс — гематурия. По результатам 13-недельного исследования на крысах самый низкий уровень, не дающий наблюдаемого эффекта в отношении образования камней в мочевом пузыре, составляет 63 мг/кг/день [15].

Исследования на грызунах выявили различия в воздействии на самцов и самок: вероятность образования камней в мочевом пузыре у самцов выше [2]. Имеются также межвидовые различия в частоте образования камней в мочевом пузыре, вызванные, предположительно, токсикокинетическими особенностями.

Анализ камней в мочевом пузыре показал, что они состоят из меламина и мочевиной кислоты или из меламина в сочетании с белком, мочевиной кислотой и фосфатами.

В результате большинства исследований в подостром и хроническом экспериментах токсичности кормов для животных не было выявлено какой-либо почечной токсичности. Однако после 13-недельного опыта с потреблением корма самками крыс у них были обнаружены известковые отложения в проксимальных канальцах, наличие которых прямо зависит от дозы, а после двухлетнего исследования корма было выявлено хроническое воспаление почек [15].

На крыс и собак высокие дозы меламина оказывали диуретическое воздействие, но не приводили к почечной токсичности.

Комбинированная токсичность. Данные о наличии почечной недостаточности у кошек и собак, полученные в 2007 году, связанной с потреблением в пищу загрязненного меламином корма для домашних животных, позволяют предположить, что при совместном употреблении меламина и циануровой кислоты наблюдается комбинированный нефротоксический эффект. В инциденте с кормом для домашних животных анализ выявил присутствие в нем ряда триазиновых соединений, включая меламина и циануровую кислоту.

Исследования, в ходе которых в корм кошек добавляли возрастающее количество меламина и циануровой кислоты, выявили почечную недостаточность и наличие кристаллов в почках (кристаллы хорошо растворимы в формалине) [13]. Это было подтверждено исследованиями на крысах, во время которых тестировалось потребление одного лишь меламина, одного лишь аммелина или аммелида (оба аналоги меламина), смеси меламина и циануровой кислоты и смеси всех четырех компонентов [1].

Ни аммелин, ни аммелидин, отдельно взятые, не производили какого-либо воздействия на почки, но смеси наносили значительный вред почкам и приводили к образованию кристаллов в нефронах. Анализ подтвердил присутствие меламина (30%) и циануровой кислоты (70%) в почках. Инфракрасная микроспектроскопия отдельных кристаллов в почках крыс и мышей (во время вспышки, вызванной зараженным кормом для домашних животных), подтвердила, что они состоят из меламина-цианурата.

Эксперты ВОЗ отмечают, что если меламина попадает в организм в сочетании с таким веществом как циануровая кислота (а она может присутство-

вать в порошке меламина в качестве примеси), то кристаллообразование, а значит, камнеобразование происходит даже при незначительной допустимой концентрации вещества [8].

Цианурат меламина имеет очень низкую растворимость и, предположительно, это приводит к образованию кристаллов цианурата меламина в почках. Полагают, что меламина и циануровая кислота всасываются в желудочно-кишечном тракте, систематически распределяются и, по причинам до сих пор не вполне известным, откладываются в почечных канальцах, что приводит к их прогрессирующему закупориванию и дегенерации [1].

Токсикокинетика и токсикодинамика. Период полувыведения меламина с мочой составляет 2–3 часа. Меламина не усваивается и быстро выводится из организма с мочой. Период его полувыведения из плазмы крови составляет около 3 часов.

Проведены краткосрочные тесты с тремя разновидностями трофических уровней (рыбы, дафнии и водоросли). Получены данные о том, что меламина обладает низкой острой, а также низкой долгосрочной токсичностью. Межвидовые различия не выражены. Низкий коэффициент биоконцентрации не дает оснований заподозрить существенный токсический эффект после длительного срока экспозиции. Больше информации можно получить решив вопрос о биологической модели, наиболее подходящей для исследования хронической токсичности.

Токсичность меламина для водных организмов, является низкой. Коэффициент PEC / PNEC (predicted environmental concentrations/ predicted no-effect concentration) меньше 1, если основываться на "реалистично худшем случае" (HE — high exposure, высокая степень экспозиции), основанном на оценках, предполагающих наличие более высоких концентраций. Таким образом, меламина в настоящее время считается веществом с низким потенциальным риском и низким приоритетом для дальнейшего изучения.

Нет никаких данных относительно токсикокинетики аммелина или аммелида при исследовании животных или людей.

Канцерогенность. Меламина относится к 3-му классу канцерогенов (агент неклассифицируемый относительно его канцерогенности по отношению к людям).

Развитие карцином мочевого пузыря имело место у самцов крыс, получавших корм с содержанием меламина на уровне 4500 мг/кг (эквивалентно 225 мг/кг веса в день) в течение 103 недель, но не наблюдалось у самок крыс, а также у самцов и самок мышей [2]. Опухоли в значительной мере связаны с образованием камней в мочевом пузыре, непрерывным раздражением эпителия мочевого пузыря [2].

Дальнейшие исследования проводились по изучению механизмов формирования опухолей мочевого пузыря.

Добавление NaCl в рацион питания, содержащего меламина, может подавить формирование и снизить численность заболеваемости переходноклеточной карциномой, папилломами по сравнению с теми же дозами изолированного меламина. Предполагается последовательность эффектов: полиурия — снижение уровня образования камней — сокращение пролиферативного поражения — снижение риска развития опухоли.

Связь между образованием камней в мочевом пузыре и опухолями мочевого пузыря у крыс также была отмечена при индукции другими веществами, не относящимися к меламинам и его метаболитам. Меламина лишь косвенно влияет на возникновение опухолей мочевого пузыря. Уровень камнеобразования в основном зависит от дозы.

Уровни, при которых не наблюдались неблагоприятные влияния (NOAELs — no observable effects limit) [15]:

- 63 мг / кг веса тела в сутки (13 недель; крысы);
- 240 мг / кг веса тела в сутки (28 дней, крысы);
- 417 мг / кг веса тела в сутки (14 дней, крысы);
- 1600 мг / кг веса тела в сутки (13 недель; мыши).

Международное агентство по исследованию рака пришло к заключению, что имеется достаточно фактических данных, полученных в результате экспериментальных исследований на животных, о канцерогенности меламина в условиях, при которых он приводит к образованию камней в мочевом пузыре. Достаточных фактических данных, свидетельствующих о его канцерогенности для людей, нет [2].

Мутагенность и генотоксичность. Меламина: оральная прием (LD₅₀): острый — 3161 мг / кг [крыса]; 3296 мг / кг [мышь].

Были выполнены многие исследования (точка мутации, исследование хромосомных aberrаций, повреждения ДНК, трансформации клеток) с различными организмами и культурами клеток. Эти исследования включали, как правило, тест Эймса, микроядерный тест, тест биолюминесценции рака и другие цитогенетические тесты.

Microscreen тест с индукцией в *E. coli* был позитивным и без метаболической активации. Этот тест не является общим, и релевантность его результатов до сих пор не имеет широкого признания.

Свидетельств о воздействии его на репродуктивные органы не было получено. Рассмотрены макроскопические и микроскопические материалы молочных желез, яичников, простаты, семенных пузырьков, яичек и матки в 13-недельном эксперименте, в условиях хронической токсичности на крысах и мышах. Данные были получены при введении повторных доз и хронических токсических исследований.

В итоге проведенных исследований можно сделать вывод: меламина считается негенотоксичным *in vitro* и *in vivo* и немутагенным.

Клинические проявления отравления меламинам, наблюдаемые у детей младенческого возраста, зарегистрированные в Китае 6 августа 2008 [4]:

- Беспокойство, болезненное мочеиспускание, vomitus;
 - Потеря аппетита, потеря массы тела;
 - Острая почечная недостаточность: олигурия или анурия;
 - При миграции конкрементов — дизурия;
 - Высокое кровяное давление, отёк;
 - Боль и/или иррадиация в поясничную область;
 - Лихорадка, вторичная бактериемия вследствие застоя мочи;
 - Макроскопическая или микроскопическая гематурия;
 - Кристаллурия с последующим образованием камней мочевого пузыря (анализ кристаллов подтверждал присутствие меламина и циануровой кислоты);
 - Эпителиальная гиперплазия мочевого пузыря при гистоморфологическом исследовании.
- Предполагаемые долгосрочные последствия — подагра.

Человек может потреблять пищу, загрязненную меламином, довольно длительное время и клинически это никак не будет проявляться. В Китае фальсификация молока началась в марте, а первые пострадавшие стали обращаться за медицинской помощью только в августе. Большинство детей с конкрементами в почках не имели клинических признаков болезни. В этом и заключается коварство заболевания. Тем не менее, в серьезных случаях клинические признаки острой почечной недостаточности и / или конкрементной обструкции имели место. Это зависит от количества и размеров конкрементов, что прямо зависит от длительности и количества потребляемой, зараженной меламином пищи.

Лечение зависит от степени тяжести заболевания и сроков обращения за медицинской помощью. Терапевтические мероприятия включают оральную регидратацию организма, внутривенное введение солевых растворов, подщелачивание мочи (рН 6,5–7,0) бикарбонатом или цитратом, при почечной недостаточности — гемодиализ, перитонеальный диализ и хирургическое удаление камней. Прогноз для детей, которые получили лечение, был благоприятным [10].

Недостающее звено — роль циануровой кислоты или других аналогов, которые могут объяснить патогенез. Можно провести аналогию с процессом ингибции печеночных оксидаз, что приводит к повышению уровня мочевой кислоты. С учетом данного факта можно объяснить процесс образования камней, содержащих мочевую кислоту. Возможно, также нуждаются в рассмотрении механизмы развития тубуло-интерстициального нефрита, блокады канальцевого аппарата, его перерождения и дегенерации. В настоящее время из имеющихся источников известно, что формирование меламина-цианурата в почке происходит из-за очень низкой растворимости кристаллической решетки соответствующей кислоты и основания. Хо-

тя детали механизма кристаллизации остаются неизвестными, можно предположить, что в процессе изучения будет затронут вопрос о влиянии рН, осмолярности, концентрации специфических анионов или катионов, о норме фильтрации и физиологических особенностях структуры нефрона.

Вопросы, нуждающиеся в решении:

- Определение концентрации и степени кристаллизации вещества в моче различных биологических моделей. Это следует учитывать, так как коты и собаки физиологически имеют кислый рН мочи, крысы и свиньи, как всеядные виды, имеют нейтральный рН мочи, а травоядные виды, такие как овцы, рогатый скот и лошади, имеют щелочную мочу, что может значительно повлиять на наличие и степень кристаллизации. На данный момент в качестве экспериментальной биологической модели рассматривается организм свиньи. Почка свиньи, как известно, является анатомически близкой человеческой. Ожидаемые данные должны подтвердить ранее полученную информацию в исследованиях на крысах и выявить специфические биомаркеры прогнозируемой почечной токсичности.
- Проведение фармакокинетического исследования меламина и циануровой кислоты, как отдельно основания и кислоты, а также в составе "меламин-цианурата", с созданием условий отдельного воздействия, в условиях разных временных интервалов. Исследования, направленные на изучение синергетических эффектов комбинации "меламин-цианурат" и возможное влияние других аналогов на почечное кристаллообразование у млекопитающих.
- Полная токсикокинетическая оценка отдельно взятых триазинов и их комбинаций имеет существенное значение для проведения оценки риска в решении вопроса о биокумуляции.
- Мониторинг возможного появления побочного (более токсичного) вещества с течением времени.
- Исследование метаболомики и протеомики ранних биомаркеров меламина и циануровой кислоты, их внедрение, доступность для исследования неинвазивными методами.
- Идентификация и рассмотрение состава удобрений, где примеси типа мочевины и нитрата аммония мочевины, могут быть заменены меламином и аналогами, как дешевый, доступный и выгодный азот.
- Продолжать наблюдение большого спектра товаров, для которых сырьевой базой могут предположительно стать молокосодержащие продукты; создать и расширять базу данных продуктов, с недопустимыми уровнями контаминантов, основанную на многочисленных испытаниях.
- Наладить схему определения и контроля уровня меламина в промышленности (регулятивные лаборатории).
- В пострадавших регионах и странах планируется введение в практику обязательного УЗД-скри-

нинга мочеполовой системы при любом обращении пациента с целью раннего выявления мочекаменной болезни до формирования крупных, способных вызвать обтурацию, конкрементов.

— Улучшение аналитических методов, а также адаптация высокочувствительных.

Выводы:

По прогнозам EUSES (European Union System for the Evaluation of Substances) в дальнейшем хронические токсикологические тесты будут более весомы в изучении данного вопроса. Ныне EUSES-программа применялась только для оценки косвенного воздействия через окружающую среду. Недостаточно также исходных данных для оценки воздействия на человека и работников на производстве. Детальное изучение профессиональной

вредности, возникающей в процессе производства и переработки меламина на производстве, будут актуальными при изучении его хронического воздействия на человека.

И, конечно, наравне с этим также необходимо бдительное следование стандартам, чтобы эффективно контролировать продовольственные продукты и, таким образом, гарантировать безопасность пищевых продуктов для здоровья людей. Следует отметить, что любые несанкционированные вещества, добавленные в пищевые продукты, имеющие схожую по строению химическую формулу с его основными компонентами (коим является меламин и его аналоги), не приносят ожидаемой пользы и могут создавать угрозу для здоровья и жизни человека.

ЛІТЕРАТУРА

1. Dobson R.L. Identification and characterization of toxicity of contaminants in pet food leading to an outbreak of renal toxicity in cats and dogs. / R.L. Dobson , S. Motlagh , M. Quijano [et al.] // *Toxicol. Sci.* –2008. –№106. –P. 251–262.
2. The evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to man. – International Agency for Research on Cancer. WHO. –Vol.73.– <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol73-17.pdf>.
3. Brown C. Outbreaks of renal failure associated with melamine and cyanuric acid in dogs and cats in 2004 and 2007. / C. Brown, K.S. Jeong , R.H. Poppenga [et al.] // *Journal of Veterinary Diagnostic Investigation.* –2007. –№19. –P. 525–531.
4. Mak T. Melamine measurement for clinical application. Melamine Tainted Milk Product (MTMP) / T. Mak // Princess Margaret Hospital, Hong Kong. – Symposium; 2008 Oct 18.
5. U.S. National Archives and Records Administration's Electronic Code of Federal Regulations. –Title21. –§ 175.105.
6. Wong S.N. The scare of melamine tainted milk products [Editorial]. / S.N. Wong , M.C. Chiu // *Hong Kong J. Paediatr. (New Series).* –2008. –№13. –P. 230–234.
7. Turnipseed S. Determination of melamine and cyanuric acid residues. / S. Turnipseed, C. Casey , C. Nochetto, D.N. Heller // *Laboratory information – October 2008.* –Vol. 24. –bulletin № 4421.
8. Interim Melamine and Analogues Safety / Risk Assessment. (May 25, 2007) U.S. Food and Drug Administration. –<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra.html>.
9. Interim Safety and Risk Assessment of Melamine and its Analogues in Food for Humans (3 October 2008). U.S. Food and Drug Administration (FDA) . –<http://www.cfsan.fda.gov/~dms/melamra3.html>.
10. Case definitions of renal diseases associated with consumption of melamine tainted milk products (MTMP). DH SEB NCE/17/10/2008. Centre for Health Protection. –http://www.chp.gov.hk/view_content.asp?lang=en&info_id=13990.
11. Melamine-contamination event, China, September – October 2008. World Health Organization. –http://www.who.int/foodsafety/fs_management/infosan_events/en/index3.html.
12. Sanlu Infant Milk Formula Incident Public Consultation Guidelines. Chinese Center for Disease Control and Prevention. –<http://www.chinacdc.net.cn/n272442/n272530/n3226631/index.html>
13. Cianciolo R.E. Clinicopathologic, histologic, and toxicologic findings in 70 cats inadvertently exposed to pet food contaminated with melamine and cyanuric acid. / R.E. Cianciolo, K. Bischoff, J.G. Ebel [et al.] // *J. Am. Vet. Med. Assoc.* –2008. –№233. –P. 729–737.
14. Chen K. Anhui. Province poisonous infant formula incident. / K. Anhui Chen. // Public health security. Hangzhou City, China: Zhejiang University Press. –2007. –№169. –P. 70.
15. US Department of Health and Human Services, Public Health Services, National Institutes of Health. NTP Technical Report on the Carcinogenesis Bioassay of Melamine (CAS NO. 108-78-1) in F344/N Rats and B6C3F1 MICE (Feed Study): National Toxicology Program. –March 1993.
16. Harmful Substances in Food (Amendment) Regulation 2008. Centre for Food Safety. –http://www.cfs.gov.hk/english/whatsnew/whatsnew_fstr/whatsnew_fstr_harmful_substances_regulation.html.
17. Методические указания (МУК 4.1.2420-08). Методы контроля. Химические факторы. "Определение меламина в молоке и молочных продуктах". –Роспотребнадзор. Постановление №56. –2008

Поступила 13.02.09