



сигурност всеки ден

**БЪЛГАРСКА АГЕНЦИЯ ПО БЕЗОПАСНОСТ НА ХРАНИТЕ
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА**

✉ гр. София, 1606, бул. "Пенчо Славейков" № 15А
☎ +359 (0) 2 915 98 20, 📠 +359 (0) 2 954 95 93, www.babh.government.bg

НАУЧНО СТАНОВИЩЕ

Научно становище относно проучване на токсикологичния профил на метаболити на пестицидни остатъци във връзка с оценка на риска от консумация на храна
Европейски орган по безопасност на храните, Панел Препарати за растителна защита и техните остатъци, Парма, Италия

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on Evaluation of the Toxicological Relevance of Pesticide
Metabolites for Dietary Risk Assessment

EFSA Panel on Plant Protection Products and their Residues (PPR)

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy, EFSA Journal 2012;10(07): 2799 3

Резюме

Употребата на пестициди в селскостопанския отрасъл може да доведе до образуване на голям брой техни метаболити (в ниски концентрации) в храните и фуражите. Поради развитието на аналитичните методи и тяхната прецизност се откриват все повече метаболити във все по-ниски концентрации. При оценка на риска от консумация на храни определението за остатък трябва да включва активно вещество и неговите метаболити по отношение на токсичността. Токсикологични досиета на изходните субстанции са разработени преди одобрението им за прилагане в Европейския Съюз (Регламент 1107/2009/ЕС), докато информацията по отношение на метаболитите е ограничена. EFSA е възложила на Панела Препарати за растителна защита и техните остатъци да изработи становище за възможните подходи (с ограничено ползване на лабораторни животни) за изучаване на токсичността на метаболитите на активните вещества на пестицидите и тяхното степенуване при оценка на риска от консумация. Необходима е преценка, дали подходът и методите разработени за метаболитите на пестицидите са приложими и за промени в съотношението на изомери (като самостоятелен изомер или смес от такива).

За метаболити, които не са достатъчно изследвани в лабораторни условия поради образуването им *in vivo* в растения и животни, е необходим алтернативен подход. Панелът е разгледал съществуващите научни публикации по проблема и е възложил четири проекта на външни изпълнители, които да оценят потенциалното въздействие на метаболитните процеси върху токсичността на метаболитите на пестицидните и надеждността на наличните средства за изчисление. Панелът е изработил стратегия за оценка на експозицията от пестицидни метаболити при консумация. Разгледани са няколко варианта за експозиция, включващи различни възможности за екстраполация на съотношенията на метаболитите и приложението им. Посочва се, че изборът на модел оказва съществено влияние върху оценката на нивото на метаболита, което ще се използва.

Заклученията на Панела относно подходите са както следва:

- Потенциалното въздействие на структурни метаболитни промени в изходна субстанция върху токсичните свойства на получените метаболити е анализирано при по-важните химични класове активни субстанции от Приложение 1 на Директива 91/414/ЕЕС. В повечето случаи, метаболизмът е специфичен за химичната група и не е

възможно да се определи стъпката в която се проявява потенциала за токсикация и детоксикация.

- Прагът на токсичност (ПТ¹) е най- подходящото средство за оценка на токсичност на пестицидните метаболити. ПТ за генотоксични и токсични субстанции осигуряват достатъчно ниво на безопасност при хронична експозиция, както е установено при стандартни проучвания с пестициди от различни химични класове. Тези стойности са напълно достатъчни за кратковременна експозиция. Установени са временни стойности на ПТ при остра експозиция посредством максимални тестови дози (концентрации), при които не се наблюдава неблагоприятно въздействие (NOAELs²), чрез които е била определена остра референтна доза (ARfD³) за пестицидите, включени в базата данни на EFSA. Посочени са три важни стъпки при прилагането на ПТ при оценка на риска от пестицидни метаболити: 1) установяване концентрацията на метаболита; 2) отчитане опасността от генотоксичност и 3) установяване невротоксични метаболити, чиито структурни промени не са обхванати от схемата.

- Проект за изучаването на опасността от генотоксичност е възложен на външен изпълнител. Проектът включва няколко модела от типа Количествено съотношение структура-свойство (Q)SAR⁴), които използват най-голям набор данни за активни вещества и метаболити. Индивидуалните модели имат ниска чувствителност при идентифициране на генотоксични пестициди, докато при използване на комбинация от модели се получава по-добро идентифициране на класифицирани мутагени. Ниската чувствителност е главно поради нееднородността на данните за пестицидите. Няма основание на този етап, да се прилагат единствено (Q)SAR моделите за прогнозиране генотоксичност на непознати метаболити на пестициди.

- Прилагането на (Q)SAR модели, групиране и “Read across”⁵ при изучаване на поведение и невротоксичен ефект на метаболити на пестициди е възложено като проект на външен изпълнител. Прогнозирането на невротоксичност на пестициди с помощта на (Q)SAR модели за момента е неадекватно. (Q)SAR инструментите, показват ниска чувствителност и специфичност. Приложени самостоятелно са недостатъчни да прогнозира поведение на метаболити на пестициди. Подходът стъпка по стъпка, включващ (Q)SAR анализи и “Read across”, дават по-добър резултат при определяне на потенциални токсиканти.

- Резултатите от проектите позволяват на Панела да предложи единично или последователно прилагане на (Q)SAR и “Read across” в изчислителни методи, за определяне на потенциала на генотоксичност и токсичност, като допълнение на ПТ подхода за оценката на експозиция от метаболити.

- Оценката на Панела относно експозиция от пестицидни метаболити се основава главно на метаболизма на пестицидни остатъци. Тези данни също са адаптирани, като е използвано съотношението на метаболитите към изходните субстанции, приложено към наличните данни за крайните стойности на остатъците от проведените контролирани опити за оценка на хронична и остра експозиция. Ключов момент е възможността за екстраполация на данните, за групиране на метаболитните пътища и възможното приложение. Използваните подходи позволяват на Панела да предложи “дърво на решенията“ за оценка експозицията от пестицидни метаболити. Използването на различни методологични подходи води до различни резултати и оценяващите риска трябва да вземат решение относно търсеното ниво на безопасност.

¹ ПТ – праг на токсичност (TTC -Threshold of Toxicological Concern)

² NOAELs - No Observed Adverse Effect Levels

³ ARfD - Acute Reference Doses

⁴ (Q)SAR - (Quantitative) Structure Activity Relationship

⁵ Read Across - Read Across from Analogs/Categories – техника за попълване на липсващата информация, която използва данни за специфични свойства на проучени химични вещества и ги прилага по подразбиране за подобни непроучени вещества)

- Научната обосновка при изчисляване (споменато по-горе) експозицията от метаболити има отношение и към факторите на превръщане, установени при оценка на изходната субстанция в рамките на Регламент 1107/2009/ЕС, в случаите, когато има различна дефиницията за остатък при мониторинг и оценка на риска при консумация. Необходимо е да се разработят ръководства за изучаване на факторите на превръщане, тъй като настоящите подходи не са достатъчно еднозначни.

- Моделите за оценка на хронична и остра експозиция от специфични пестицидни метаболити са различни за бозайници (гривачи или видове за лабораторни тестове), растения и селскостопански животни. Оценка на хронична експозиция е необходима при всички случаи. Оценка на остра експозиция се прави когато има определена ARfD, за изходната субстанция или са налице структурни промени, довели до проява на невротоксичност и токсичност.

- Моделът за оценка на хронична експозиция включва сравнение със съответните нива посочени в “дърво на решенията”. Предлага се при изчисляване на опасност от генотоксичност да се комбинират подходите (Q)SAR и Read Across. Ако оценката на експозицията надвишава определените ПТ стойности, то са нужни различни подходи за бозайници, растения или селскостопански животни. Когато токсикологичният профил на метаболитите в плъхове се припокрива с този на изходната субстанция, се препоръчва използването на метода на претеглените стойности. Специфичните метаболити в растения и селскостопански животни трябва да се изучат с подходящи модели на изследване.

- Панелът е разработил схема за оценка на острата експозиция. Определена е *Ad hoc* ПТ 0,3 мг/кг живо тегло/ден за субстанции с установена опасност от невротоксичност и 5 мг/кг живо тегло/ден за субстанции от класове II и III (средна и висока токсичност) по класификацията на Кламер. Препоръчва се комбинирано използване на подходите (Q)SAR и “Read across” за установяване потенциала на токсичността. Когато експозицията от метаболити надвишава съответните ПТ стойности, Панелът предлага прилагане на стратегия за изпитване на хроничната и остра токсичност, за да се установи дали е необходимо да се посочи границата на експозиция при хората с оглед на тяхното здраве.

- Панелът не предлага използването на моделите на ПТ за отделни стереоизомери⁶, доколкото предназначението им е за проследяването на смеси от изомери на един метаболит. Разработването на (Q)SAR способности по отношение на стереохимията ще е полезно за прогнозиране на генотоксичността. Ще е необходима комплексна информация за стереохимията на метаболитите при оценка на риска от консумация.

Описаните подходи са готови да бъдат използвани, но се очаква в много от случаите заключенията от оценката да изискват по-нататъшни изследвания върху токсичността на пестицидните метаболити. Прилагането на подходите ще допринесе за групиране на пестицидните метаболити по важност за следващи проучвания. Подходите не са алтернатива на конвенционалните методи за оценка на риска от активните вещества на пестицидите като остатъци в храната. Те трябва да се оценяват според досиетата включващи токсикологичен тест (Регламент 1107/2009/ЕС).

EFSA ще разработи ръководство (Guidance Document) основано на резултатите от това становище.

Изготвил Милица Стефчева

Старши експерт, Център за оценка на риска към БАБХ

⁶ Стереоизомери (пространствени изомери) се наричат съединения с еднаква молекулна формула и еднакъв строеж, но с различно разположение на атомите (атомните групи) в пространството, без да се отчита въртенето около простите връзки.