УДК 632.95.025.5+611.012.2:346.548:613.26
https://doi.org/10.31612/2616-4868.6.2025.14

ОЦІНКА РИЗИКУ ГОСТРОГО КУМУЛЯТИВНОГО АЛІМЕНТАРНОГО ВПЛИВУ ТРИАЗОЛВМІСНИХ ФУНГІЦИДІВ, ЗДАТНИХ ВИКЛИКАТИ ЧЕРЕПНО-ЛИЦЕВІ ВАДИ РОЗВИТКУ

Андрій М. Яструб, Петро Г. Жмінько, Микола Г. Проданчук

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Резюме

Вступ. Значну частку у списку зареєстрованих в Україні сумішевих пестицидів складає група триазольних фунгіцидів, більшість із яких здатні проявляти віддалені ефекти впливу, зокрема, черепно-лицеві вади розвитку. Тому важливим і актуальним завданням профілактичної медицини при визначенні потенційної небезпеки пестицидів для здоров'я людини є врахування їх можливих кумулятивних ефектів впливу.
Мета. Оцінити потенційний ризик гострого кумулятивного аліментарного впливу триазолвмісних фунгіцидів для здоров'я жінок дітородного віку за сценарієм використання максимально допустимих рівнів та надати рекомендації щодо його мінімізації.
Матеріали та методи. Матеріалами досліджень були звіти Європейської агенції з безпечності харчових продуктів з токсикологічних властивостей триазолвмісних пестицидів, здатних викликати черепно-лицеві зміни (група сукупної оцінки під назвою «Токсичність розвитку/Гострі/Черепно-лицеві зміни», група CAG-DAC), та зміни м'яких тканин голови і дефектів нервової трубки (група сукупної оцінки «Токсичність розвитку/Гострі/Зміни голови, CAG-DAH). У роботі використані бібліосемантичний, системний, структурно-логічний, аналітичний методи, нормативно-пошуковий, порівняльний аналіз та напівкількісний метод оцінки ризику.
Результати. Ризик впливу залишків кожної речовини у хлібопродуктах при використанні референтних величин – максимально допустимих рівнів триазолів у зерні хлібних злаків є допустимим (коефіцієнти небезпеки, HQ < 1). Разом з тим, одночасне надходження до організму кількох речовин, які викликають черепно-лицеві вади розвитку, посилює їх несприятливий вплив на здоров'я. Про це свідчать сумарний індекс небезпеки (HI > 1) та загальний запас експозиції (MOET), значення якого хоч і лежить в межах допустимих величин (MOET > 100), проте запас експозиції є незначним, враховуючи серйозність та незворотність наслідків такого впливу. Визначено внесок кожної діючої речовини у загальну експозицію та надані рекомендації щодо зниження кумулятивного впливу.
Висновки. Отримані результати досліджень вказують на необхідність моніторингу залишків пестицидів у харчових продуктах з використанням методології оцінювання кумулятивних ризиків з метою розробки відповідних заходів щодо зменшення такого впливу.

Ключові слова: **пестициди, черепно-лицеві зміни, кумулятивний ризик, безпека харчових продуктів**

ВСТУП

Методологія кумулятивної оцінки ризику, розроблена Європейською агенцією з безпечності харчових продуктів (European Food Safety Authority, EFSA), базується на групуванні діючих речовин пестицидів у групи кумулятивної оцінки (cumulative assessment groups, CAG) за подібністю їх токсикологічних властивостей та механізмом/способом дії на конкретні органи/системи організму [1, 2, 3].

У 2022 році, використовуючи дані моніторингових досліджень, науковим комітетом EFSA проведено оцінку кумулятивного аліментарного впливу діючих

речовин пестицидів, які, відповідно до репрезентативних результатів токсикологічних досліджень з вивчення їх ембріотоксичності та тератогенності у дослідах на тваринах, викликали черепно-лицеві вади розвитку [4].

Необхідність проведення такої оцінки була продиктована серйозністю цих специфічних ефектів, частотою їх появи в токсикологічних дослідженнях і тим фактом, що вони становлять понад одну третину усіх зареєстрованих аномалій у новонароджених [5]. Крім того, існує висока вірогідність того, що черепно-лицеві аномалії є результатом комбінованої дії хімічних речовин на біологічний рецептор, який активує запуск спільних молекулярних ініціюючих подій, що призводять до остаточного несприятливого результату.

Було описано шлях несприятливого результату (ШНР) виникнення черепно-лицевих дефектів скелета, підтверджений експериментальними даними [6, 7, 8]. Він полягає у пригніченні активності ферменту CYP26, який метаболізує ретиноєву кислоту. Дисбаланс ретиноєвої кислоти призводить до аберантної експресії генів та порушення специфікації і диференціації клітин нервового гребеня, заднього мозку, черепно-мозкових нервів та черепно-лицевих конструкцій. Цей ШНР може призвести до ряду дефектів, за якими діючі речовини пестицидів були згруповані у групу сукупної оцінки під назвою «Токсичність розвитку/Гострі/Черепно-лицеві зміни» (Cumulative Assessment Group – Developmental toxicity/ Acute/Craniofacial alterations, CAG-DAC). Кінцевими точками CAG-DAC є будь-які зміни, прямо пов'язані з аномальним скелетогенезом голови (вовча паща, заяча губа, екзенцефалія, акранія, дефекти черепа, під'язикової кістки та ін.).

До вищезазначених дефектів не включені зміни, спричинені аномальним морфогенезом центральної нервової системи (зміни м'яких тканин голови, дефекти нервової трубки) через інший, ще не задокументований ШНР. Це аномалії головного мозку, гідроцефалія, анофтальмія, мікроофтальмія, куполоподібна голова, краніорахішизис та ін. Діючі речовини пестицидів, які викликають дані зміни, віднесені до групи «Токсичність розвитку/Гострі/Зміни голови (Cumulative Assessment Group – Developmental toxicity/Acute/Head alterations, CAG-DAH) [4].

Було проаналізовано 85 діючих речовин пестицидів та 11 їхніх метаболітів на здатність викликати черепно-лицеві вади розвитку. Значну частку із даного переліку становлять речовини класу триазолів.

В Україні група триазольних фунгіцидів є найбільшою у списку зареєстрованих та дозволених до використання у сільському господарстві.

У Державному підприємстві «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» (м. Київ, Україна) у різні роки були проведені дослідження діючих речовин триазолвмісних фунгіцидів (дифеноконазол, епоксиконазол, метконазол, флутріафол, ципроконазол та інші) з наукового обґрунтування добової допустимої дози (ДДД) та їх медико-санітарних нормативів в об'єктах довкілля, зокрема, максимально допустимих рівнів (МДР) у харчових продуктах. Нормативи і регламенти застосування для окремих триазолвмісних пестицидів затверджені в законодавчому порядку, їх дотримання попередить негативний вплив цих речовин на організм. Слід зауважити, що в останні роки значно збільшився асортимент сумішевих триазолвмісних пестицидів зі вмістом двох та більше діючих речовин, що може збільшити сумарну експозицію цих сполук на організм людини [9, 10]. За умов одночасного надходження до організму кількох діючих речовин з різними харчовими продуктами на рівні МДР, визначеного для кожної конкретної речовини в окремому продукті, не дає можливості оцінити потенційні несприятливі наслідки для здоров'я людини. Тому токсикологічна оцінка множинних залишків триазолвмісних пестицидів у харчових продуктах при сумісному надходженні до організму з врахуванням кумулятивних та синергетичних ефектів є одним із актуальних завдань харчової безпеки, що передбачено наказом Міністерства охорони здоров'я України від 04 квітня 2023 року № 625 [11].

МЕТА

Оцінити потенційний ризик гострого кумулятивного аліментарного впливу триазолвмісних фунгіцидів для здоров'я жінок дітородного віку за сценарієм використання максимально допустимих рівнів та надати рекомендації щодо його мінімізації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Матеріалами обрані звіти EFSA з токсикологічних властивостей триазолвмісних пестицидів, здатних викликати черепно-лицеві зміни (група CAG-DAC) та зміни м'яких тканин голови і дефекти нервової трубки (група CAG-DAH) [2, 4, 12]. Проводили теоретичні дослідження нормативно-правових актів національного законодавства щодо референтних величин пестицидів, затверджених в Україні, – допустимої добової дози (ДДД), максимально допустимих рівнів (МДР) в зерні хлібних злаків [10, 13]. При цьому використовували бібліосемантичний, системний, структурно-логічний, аналітичний методи, нормативно-пошуковий та порівняльний аналіз.

Враховуючи, що ефекти, які закладені у CAG-DAC і CAG-DAH, виникають під час вагітності та ембріогенезу і спровоковані впливом ксенобіотику протягом короткого, але критичного періоду, нами проведено прогнозування небезпеки гострого

кумулятивного аліментарного ризику для здоров'я жінок дітородного віку (дорослі жінки віком від 18 до 45 років).

Основні параметри для характеристики ризику розраховували за алгоритмом (рис. 1).

E_i

$$E_i = Ii \times C \times ФП / M \times 1000$$

E_i – денна експозиція залишкових кількостей діючої речовини (і) в хлібних продуктах, мг/кг м.т./добу;
I_i – середньодобова кількість споживання хлібопродуктів (хліб пшеничний та житній) кг/людину/добу (для дорослої людини – 0,28 кг [14];
М – маса тіла дорослої людини (60 кг);
ФП – фактор переробки (за наявності доступної інформації) [15].

HQ_i

$$HQ_i = \frac{E_i}{ДДД}$$

HQ_i – коефіцієнти небезпеки для кожної діючої речовини пестициду, який характеризує ризик, пов'язаний із надходженням до організму окремої діючої речовини пестициду з хлібопродуктами;
ДДД – допустима добова доза діючої речовини пестициду для людини, мг/кг м.т./добу.

RPF_i

$$RPF_i = \frac{NOAEL_{ic}}{NOAEL_i}$$

RPF_i – relative potency factor (фактор відносного потенціалу) кожної діючої речовини із групи споріднених;
$NOAEL_{ic}$ – рівень дози індексної сполуки (іс), при якому не спостерігаються пошкоджуючі ефекти, мг/кг м.т.;
$NOAEL_i$ – рівень дози окремої сполуки (і), при якому не спостерігаються пошкоджуючі ефекти, мг/кг м.т.;

HI

$$HI = \sum HQ_i$$

HI – індекс небезпеки, який є сумою коефіцієнтів небезпеки кожної діючої речовини та характеризує ризик розвитку потенційного несприятливого впливу від комбінованої експозиції кількома діючими речовинами при їх одночасному сумісному надходженні до організму людини з хлібопродуктами.

HI < 1 – ризик допустимий.

E_{total}

$$E_{total} = \sum_{i=1}^{ni} \frac{I_i \times МДР_i}{M} \times PRF_i = \sum_{i=1}^{ni} E_i \times PRF_i$$

E_{total} – сумарна експозиція (мг/кг м.т./добу), оцінюється шляхом підсумовування денної експозиції кожної речовини (E_i), помноженої на відповідний RPF_i.

MOET

$$MOET = \frac{NOAEL_{ic}}{E_{total}}$$

MOET – total margin of exposure (загальний запас експозиції);

MOET > 100 – достатній запас експозиції в межах безпечних величин

Рисунок 1. Алгоритм визначення основних параметрів для характеристики гострого аліментарного кумулятивного ризику.

Оцінювання гострого кумулятивного аліментарного впливу проводили за індексом небезпеки (hazard index, HI) та загальним запасом експозиції (total margin of exposure, MOET) з використанням напівкількісного методу оцінки ризику [3]. При оцінці ризику додатково використовували дані по факторам переробки (ФП) [15].

РЕЗУЛЬТАТИ

За результатами аналітичного дослідження асортименту триазолвмісних фунгіцидів, які зареєстровані в Україні, встановлено, що 98 комбінованих препаратів містять у своєму складі два триазоли у суміші з речовинами інших хімічних класів – азоксистробіном (клас стробілуринів), тіофанат-

метилом (клас бензимідазолів), спіроксаміном (клас морфолінів), прохлоразом (клас імідазолів) та ін. [9]. Із 58 комбінованих препаратів, які містять тільки триазоли, 54 застосовуються у сучасних системах захисту зернових колосових культур. До їх складу входять 13 діючих речовин у різних кількостях та комбінаціях.

Потенційна небезпека комбінованого впливу максимально допустимих рівнів цих речовин у зерні хлібних злаків наведена в таблиці 1.

Розраховані HQ вмісту залишкових кількостей триазолів у хлібних продуктах для кожного окремо взятого пестициду не перевищують 1,0, що характеризує вплив як допустимий. Разом з тим, потенційна небезпека підвищується при сумісному надходженні цих речовин до організму, що підтверджується величиною HI, яка перевищує допустимий рівень (HI > 1,0).

Подальші дослідження були спрямовані на оцінку кумулятивних ефектів впливу триазолів, здатних викликати черепно-лицеві вади розвитку. За цими ефектами речовини були охарактеризовані рівнями доз, при яких не спостерігаються пошкоджуючі ефекти (no observed adverse effect level, NOAEL). Ці дози отримані на основі найбільш чутливих показників (критичних ефектів), виявлених при дії речовин на рівні вищих доз і встановлених із усієї доступної інформації щодо проведених токсикологічних досліджень [2, 4, 12] (таблиці 2, 3).

Таблиця 1

Оцінка експозиції триазолами при їх сумісному надходженні до організму людини з хлібопродуктами

Діюча речовина	ДДД, мг/кг м.т.	МДР, мг/кг	E_i, мг/кг м.т./добу	HQ
Бромуконазол	0,01	0,2	0,00093	0,0930
Дифеноконазол	0,002	0,05	0,00023	0,1150
Епоксиконазол	0,004	0,1	0,00047	0,1175
Метконазол	0,001	0,1	0,00047	0,4700
Мефентрифлуконазол	0,035	0,05	0,00023	0,0066
Міклобутаніл	0,03	0,01	0,00047	0,0016
Пропіконазол	0,04	0,1	0,00047	0,0118
Тебуконазол	0,03	0,2	0,00093	0,0310
Тетраконазол	0,002	0,05	0,00023	0,1150
Триадименол	0,03	0,03	0,00014	0,0047
Триадимефон	0,03	0,05	0,00023	0,0077
Флутріафол	0,01	0,1	0,00047	0,0470
Ципроконазол	0,002	0,05	0,00023	0,1150
$HI = \sum HQ_i$				**1,1359**

Таблиця 2

Перелік діючих речовин триазолів, віднесених до групи CAG-DAC

№ з/п	Діюча речовина	NOAEL, мг/кг	Вид тварин/ дози, мг/кг// період впливу	Критичні ефекти
1	Бромуконазол	12,5	Кролі/0; 12,5; 50; 20//6-19 дні вагітності (д.в.)	Під'язикова кістка вигнута назовні, неправильне окостеніння лобового шва
2	Епоксиконазол	60	Щури/0; 20; 60; 180//6-15 д.в.	Вовча паща
3	Метконазол	6	Щури/0; 6; 24; 60//6-15 д.в.	Дефекти черепа: велике переднє тім'ячко
4	Пропіконазол	30	Щури/0; 30; 90; 360/300//7-16 д.в.	Вовча паща
5	Тебуконазол	< 10 (1)	Миші/0; 10; 30; 50//6-15 д.в.	Вовча паща, екзенцефалія, часткова акранія, відкрите око
6	Триадимефон	50	Щури/0; 50; 75; 100//6-15 д.в.	Вовча паща
7	Флутріафол	7,5	Кролі/0; 2,5; 7,5; 15//6-18 д.в.	Уповільнення окостеніння в лобових, міжтім'яних і потиличних відділах черепа
8	Ципроконазол	7,5	Щури/0; 7,5; 30; 75; 120//6-15 д.в.	Вовча паща

Таблиця 3

Перелік діючих речовин триазолів, віднесених до групи CAG-DAH

№ з/п	Діюча речовина	NOAEL, мг/кг	Вид тварин/ дози, мг/кг// період впливу	Критичні ефекти
1	Бромуконазол	10	Щури/0; 10; 70; 500//6-15 д.в.	Мікроофтальмія
2	Епоксиконазол	<180	Щури/0; 180//6-19 д.в.	Куполоподібна голова, макроглосія
3	Метконазол	4	Кролі/0; 2; 4; 10; 40//7-19 д.в.	Гідроцефалія
4	Міклобутаніл	312,6	Щури/0; 31,3; 93,8; 312,6; 468,9//6-15 д.в.	Гідроцефалія, краніорахішизис
5	Тебуконазол	10	Щури/0; 10; 30; 100/6-15 д.в.	Анофтальмія
6	Флутріафол	50	Щури/0; 5; 10; 50; 150//6-20 д.в.	Куполоподібна голова
7	Ципроконазол	< 2 (0,2)	Кролі/0; 2; 10; 50//6-18 д.в.	Гідроцефалія

За результатами токсикологічної оцінки досліджуваних речовин встановлено, що 8 речовин входять до кумулятивної групи CAG-DAC (табл. 2), 7 – до групи CAG-DAH (табл. 3) [4]. Найнижчим рівнем NOAEL за ефектами CAG-DAC характеризується метконазол (NOAEL = 6 мг/кг) та тебуконазол, для якого в експерименті на щурах недіючий рівень не був досягнутий (NOAEL < 10 мг/кг). У зв'язку з цим експертами EFSA значення NOAEL для тебуконазолу було розраховане із величини LOAEL (Lowest observed adverse effect level), як мінімального рівня дози, при якому спостерігалися токсичні ефекти (10 мг/кг), поділеної на коефіцієнт невизначеності 10 (як усталено) [4]. Найнижчий рівень NOAEL за ефектами CAG-DAH (табл. 3) визначений для метконазолу (4 мг/кг) та ципроконазолу (NOAEL за умовчуванням – 0,2 мг/кг). Встановлено, що 9 триазолів здатні проявляти черепно-лицеві зміни та зміни м'яких тканин голови (CAG-DAC+CAG-DAH).

Для визначення потенційної токсичності суміші досліджуваних триазолів, що характеризуються подібним способом дії, нами використаний фактор відносного потенціалу (RPF), який розраховували за алгоритмом, наведеним на рисунку 1. Для цього один триазол із групи вибирали як індексну сполуку (IC) з певним RPF, а RPF інших речовин розраховували відносно IC. Метконазол був IC у групі CAG-DAC, ципроконазол – у групі CAG-DAH та спільній групі CAG-DAC + CAG-DAH.

Загальна комбінована експозиція (Etotal) діючими речовинами із групи CAG-DAC становила 0,0072 мг/кг м.т./добу; Etotal речовин із групи CAG-DAH, визначена на рівні 0,0003 мг/кг м.т./добу; із групи CAG-DAC+CAG-DAH – 0,0005 мг/кг м.т./добу.

Загальний запас експозиції (MOET) триазолами різних груп наведений на рисунку 2.

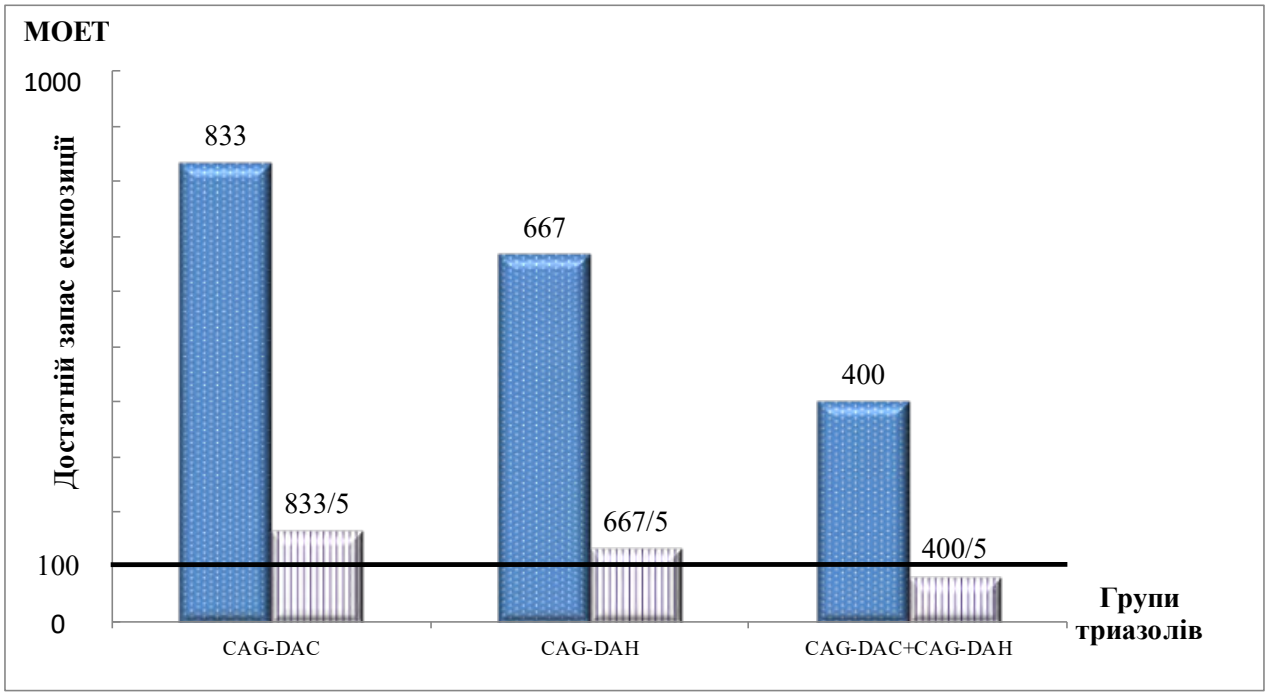

Рисунок 2. Загальний запас експозиції триазолами різних кумулятивних груп.

При сукупному впливі триазолів, які проявляють черепно-лицеві вади розвитку, MOET перевищує 100 для усіх кумулятивних груп, що вказує на достатній запас експозиції.

Оскільки черепно-лицеві зміни є серйозними та незворотними наслідками, і за аналогією з принципами оцінки ризику, які застосовуються до такого типу ефектів у процесі схвалення діючих речовин у Європейському Союзі (ЄС) відповідно до Регламенту (ЄС) № 1107/2009, для оцінки MOET нами був використаний додатковий коефіцієнт безпеки (КЗ) – 5.

Встановлено, що у групі CAG-DAC+CAG-DAH MOET становить 400, а при збільшенні КЗ у 5 разів, запас експозиції знижується до критичної величини (MOET < 100), що може призвести до несприятливих наслідків для здоров'я жінок дітородного віку.

ДИСКУСІЯ

Отримані результати досліджень висвітили ряд питань, які потребують обговорення. Оцінюючи експозицію кожної діючої речовини з хлібними продуктами за сценарієм використання МДР (табл. 1), слід зазначити, що чим вище МДР, тим більша величина E_i. При цьому HQ підвищується при зменшенні величини ДДД, які коливаються від 0,001 мг/кг (метконазол) до 0,035 мг/кг (мефентрифлуконазол). МДР

коливаються у межах від 0,01 мг/кг (міклобутаніл) до 0,2 мг/кг (бромуконазол, тебуконазол).

Якщо порівняти вітчизняні референтні величини досліджених триазолів зі встановленими в ЄС, то для 6 речовин допустима добова доза (acceptable daily intake, ADI), прийнята в ЄС, співпадає з вітчизняним нормативом, ще для 6 речовин ADI вища за ДДД у 0,6 (триадименол) – 10 разів (метконазол та ципроконазол); для однієї речовини (міклобутаніл) ADI менша за ДДД (0,025 мг/кг і 0,03 мг/кг, відповідно) [16].

Проведено ранжування внеску пестицидів у загальну сумарну небезпеку комбінованого впливу триазолів (рис. 3).

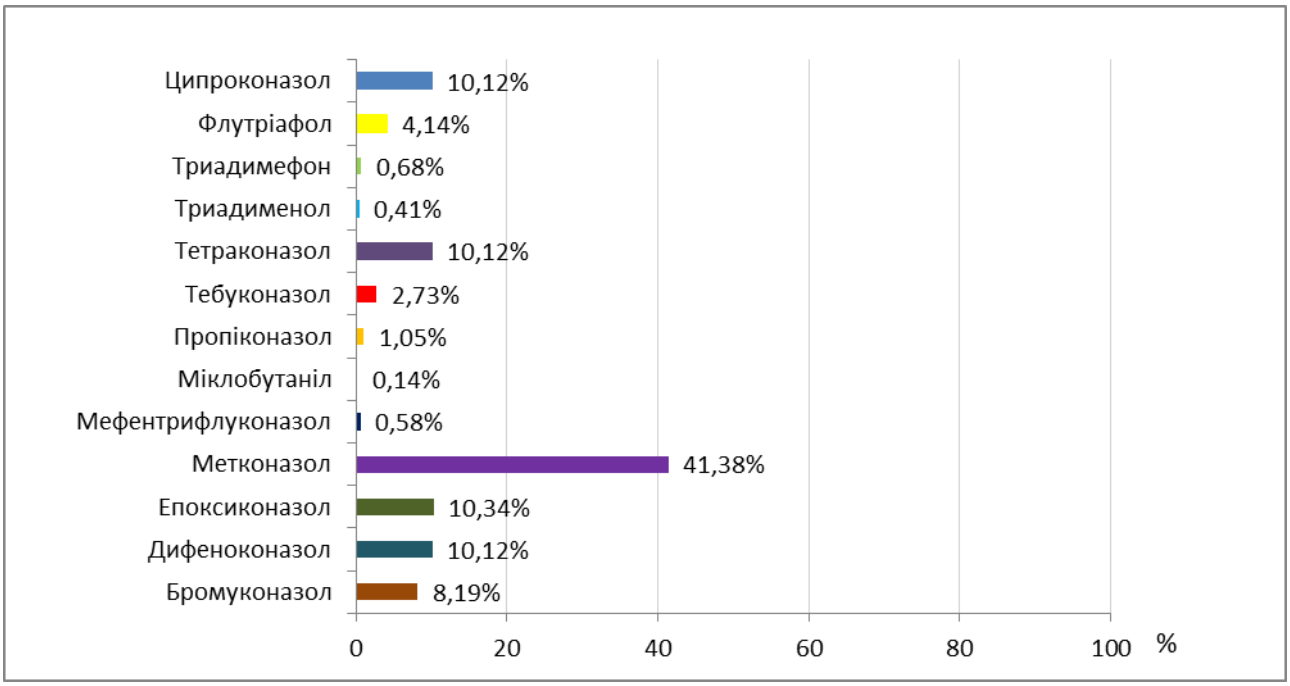

Рисунок 3. Внесок діючих речовин у загальну експозицію.

Найбільший внесок у загальну експозицію привносить метконазол, його експозиція сягає 41,38%. Це потребує обґрунтування заходів щодо зменшення такого впливу та прийняття відповідних рішень, наприклад, – зниження його МДР в зерні хлібних злаків, оскільки при самій нижчій величині ДДД (0,001 мг/кг) МДР метконазолу порівнянний з МДР, який встановлений для пропіконазолу та флутріафолу (0,1 мг/кг). При цьому ДДД пропіконазолу і флутріафолу на порядок вищі за ДДД метконазолу і становлять 0,04 мг/кг і 0,01 мг/кг, відповідно. Зниження МДР метконазолу до межі кількісного визначення методом газорідинної хроматографії (ГРХ – 0,05 мг/кг) дозволить зменшити загальний HI до допустимого рівня (HI < 1).

Для порівняння, в ЄС затверджені для метконазолу референтні величини: ADI – 0,01 мг/кг, максимальний рівень залишків (maximum residue level, MRL) у зерні пшениці – 0,15 мг/кг [16]. Таким чином, затверджена в Україні ДДД метконазолу для людини на рівні 0,001 мг/кг забезпечить безпеку для здоров'я споживачів, включаючи чутливі верстви населення.

За результатами ретроспективної сукупної оцінки ризику, проведеної науковим комітетом EFSA для 14 європейських популяцій жінок дітородного віку з використанням даних моніторингу, зібраних державами-членами за період 2017, 2018 та 2019 роки, було зроблено висновок із різним ступенем достовірності, що MOET в результаті сукупного впливу пестицидів, здатних проявляти черепно-лицеві вади розвитку, не перевищує допустимий поріг, встановлений менеджерами з оцінки ризику (MOET > 100) [4].

Слід відмітити, що при оцінюванні ризику кумулятивного аліментарного впливу пестицидів нами були використані їх максимально допустимі рівні в зерні хлібних злаків без врахування факторів переробки сільськогосподарської сировини, розподілу вмісту пестициду у сировині та кінцевому харчовому продукті, які можуть суттєво знизити потенційний вплив залишків.

Значення ФП відомі для ципроконазолу, епоксиконазолу та метконазолу [15]. Так, при переробці зерна пшениці у борошно ФП для ципроконазолу, епоксиконазолу та метконазолу становить < 0,50; 0,24; 0,23, відповідно. Разом з тим, вміст залишків ципроконазолу та епоксиконазолу у висівках пшениці підвищується (ФП = 1,2 та 3,5,

відповідно), що необхідно враховувати у гігієні харчування вагітних жінок.

За сценарієм використання МДР результати досліджень показали максимальний потенційний вплив триазолів на здоров'я. Зазвичай, дані моніторингу свідчать про незначні мультизалишки діючих речовин пестицидів у харчових продуктах, які визначаються на рівні або нижче кількісного визначення відповідними аналітичними методами.

Разом з тим, вміст залишків кількох речовин у більшому асортименті харчових продуктів і їх одночасне надходження до організму підвищує потенційну небезпеку кумулятивного впливу.

ВИСНОВКИ

1. При використанні референтних величин – максимально допустимих рівнів у зерні хлібних злаків, ризик впливу залишків окремо взятої речовини у хлібопродуктах є допустимим. Разом з тим, одночасне надходження до організму кількох речовин посилює їх несприятливий вплив на здоров'я, про що свідчить сумарний індекс небезпеки (HI > 1,0) та загальний запас експозиції (MOET < 100).

2. Найбільш потенційний ризик негативного впливу спостерігається за сумісної дії обох кумулятивних груп пестицидів (CAG-DAC+CAG-DAH). Запас експозиції за цих умов знижується до критичних величин (MOET < 100), що потребує розробки відповідних санітарно-медичних, агрономічних заходів по зниженню залишків пестицидів у зерні хлібних злаків.

3. За сумісного надходження триазолвмісних пестицидів з продуктами харчування найбільший внесок у загальну експозицію привносить метконазол (41,38%), що потребує корекції його МДР в зерні хлібних злаків.

4. З метою розробки профілактичних заходів щодо мінімізації впливу триазолвмісних пестицидів на організм людини, доцільно проводити моніторинг їх залишків у харчових продуктах з оцінкою кумулятивних ризиків.

Перспективи подальших досліджень. Встановлення лімітуючих критеріїв шкідливості діючих речовин пестицидів з урахуванням віддалених ефектів впливу з метою ідентифікації небезпеки, характеристики та кількісної оцінки комбінованого впливу на здоров'я при їх професійному застосуванні та надходженні до організму людини з харчовими продуктами. Результати дослідження будуть використані для сприяння впровадженню в Україні європейських підходів до оцінки ризику комбінованого впливу сумішевих пестицидів, що покращить якість і надійність їх регламентування у галузі сільськогосподарського виробництва та прийняття відповідних управлінських рішень щодо мінімізації впливу пестицидів на здоров'я людини та довкілля.

ДОТРИМАННЯ ЕТИЧНИХ НОРМ

Дана оглядова стаття базується на аналізі публічно доступних наукових даних, опублікованих у рецензованих журналах, клінічних рекомендаціях та базах даних. Під час роботи не використовувалися дані, що можуть ідентифікувати пацієнтів, а також не було необхідності отримання схвалення від етичного комітету, оскільки дослідження не включало нові клінічні втручання чи первинний збір інформації про пацієнтів.

Автори дотримувались етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації та міжнародних стандартів для публікацій у медичних журналах, включаючи рекомендації ICMJE (Міжнародного комітету редакторів медичних журналів).

Жоден елемент роботи не містить плагіату чи фабрикації даних. Всі джерела інформації відповідно процитовані та належним чином оформлені.

У дослідженні не були залучені люди або тварини, схвалення етичною комісією не потрібне.

ФІНАНСУВАННЯ ТА КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Дослідження виконано в ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» в рамках НДР: «Наукове обґрунтування безпеки для здоров'я людини пестицидів і агрохімікатів, нових технологій, речовин, матеріалів, виробів, об'єктів навколишнього середовища, харчових продуктів і продовольчої сировини; розробка відповідних медичних критеріїв і показників (санітарних і епідеміологічних); санітарно-хімічна, токсиколого-гігієнічна оцінка, регламентація, нормування» (номер державної реєстрації 0123U102087). Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати дослідження.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Всі автори дали згоду на публікацію цього рукопису.

ВНЕСОК АВТОРІВ

Яструб А. М.[A, B, C, D, E]

Жмінько П. Г.[A, E]

Проданчук М. Г.[E, F]

REFERENCES

1. Nielsen, E., Nørhede, P., Boberg, J., et al. (2012). Identification of cumulative assessment groups of pesticides. European Food Safety Authority. https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2012.EN-269
2. EFSA Scientific Opinion on the identification of pesticides to be included in cumulative assessment groups on the basis of their toxicological profile. (2013). EFSA Journal, 11(7), 3293. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2013.3293
3. EFSA Scientific Committee, More, S. J., Bampidis, V., Benford, D., Bragard, C., Hernandez-Jerez, A., Bennekou, S. H., Halldorsson, T. I., Koutsoumanis, K. P., Lambre, C., Machera, K., Naegeli, H., Nielsen, S. S., Schlatter, J. R., Schrenk, D., Silano, V., Turck, D., Younes, M., Benfenati, E., Crepet, A., Te Biesebeek, J. D., Testai, E., Dujardin, B., Dorne, J. L. C. M., & Hogstrand, C. (2021). Guidance Document on Scientific criteria for grouping chemicals into assessment groups for human risk assessment of combined exposure to multiple chemicals. EFSA Journal, 19(12), 7033. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2021.7033
4. EFSA (European Food Safety Authority). Anagnostopoulos, C., Anastassiadou, M., Castoldi, A.F., Cavelier, A., Coja, T., Crivellente, F., Dujardin, B., Hart, A., Hooghe, W., Jarrah, S., Machera, K., Menegola, E., Metruccio, F., Sieke, C., & Mohimont, L. (2022). Scientific Report on retrospective cumulative dietary risk assessment of craniofacial alterations by residues of pesticides. EFSA Journal, 20(10), 7550. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2022.7550
5. Bartzela, T. N., Carels, C., & Maltha, J. C. (2017). Update on 13 syndromes affecting craniofacial and dental structures. Frontiers in Physiology, 8, 1038. https://doi.org/10.3389/fphys.2017.01038
6. Menegola, E., Veltman, C. H. V., Battistoni, M., Di Renzo, F., Moretto, A., Metruccio, F., Beronius, A., Zilliacus, J., Kyriakopoulou, K., Spyropoulou, A., Machera, K., van der Ven, L. T. M., & Luijten, M. (2021). An adverse outcome pathway on the disruption of retinoic acid metabolism leading to developmental craniofacial defects. Toxicology, 458, 152843. https://doi.org/10.1016/j.tox.2021.152843
7. Metruccio, F., Palazzolo, L., Di Renzo, F., Battistoni, M., Menegola, E., Eberini, I., & Moretto, A. (2020). Development of an adverse outcome pathway for cranio-facial malformations: A contribution from in silico simulations and in vitro data. Food and Chemical Toxicology, 140, 111303. https://doi.org/10.1016/j.fct.2020.111303
8. Chen, P.-J., Padgett, W. T., Moore, T., Winnik, W., Lambert, G. R., Thai, S.-F., Hester, S. D., & Nesnow, S. (2009). Three conazoles increase hepatic microsomal retinoic acid metabolism and decrease mouse hepatic retinoic acid levels in vivo. Toxicology and Applied Pharmacology, 234(2), 143-155. https://doi.org/10.1016/j.taap.2008.10.004
9. State register of pesticides and agrochemicals approved for use in Ukraine. (n.d.). Retrieved July 18, 2024, from https://mepr.gov.ua/upravlinnya-vidhodamy/derzhavnyj-reyestr-pestytsydiv-i-agrohimikativ-dozvolenyh-do-vykorystannya-v-ukrayini/
10. Hygienic standards and regulations for the safe use of pesticides and agrochemicals. (2016). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 55 (Registered with the Ministry of Justice of Ukraine No. 263/31715, 2018).
11. On the approval of the Procedure for establishing the maximum permissible levels of pesticide residues in/on food products and fodder of plant and animal origin. (2023). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 625 (Registered with the Ministry of Justice of Ukraine No. 887/39943, 2023).
12. EFSA. (2009). Scientific Opinion on risk assessment for a selected group of pesticides from the triazole group to test possible methodologies to assess cumulative effects from exposure throughout food from these pesticides on human health. EFSA Journal, 7(9), 1167. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2009.1167
13. On amendments to the Hygienic standards and regulations for the safe use of pesticides and agrochemicals. (2019). Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 1413 (Registered with the Ministry of Justice of Ukraine No. 679/33650, 2019).
14. On the approval of sets of food products, sets of non-food products and sets of services for the main social and demographic groups of the population. (2016). Resolution of the Cabinet Ministers of Ukraine No. 780. Retrieved from : https://www.kmu.gov.ua/npas/249464422 (access date: 2021-09-15)
15. Zincke, F., Fischer, A., Kittelmann, A., Kraus, C., Scholz, R., & Michalski, B. (2022). First update of the EU database of processing factors for pesticide residues. EFSA Supporting Publications, 2022(EN-7453). https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2022.EN-7453
16. European Commission. (n.d.). EU pesticides database. Retrieved from https://food.ec.europa.eu/plants/pesticides/eu-pesticides-database_en

Abstract

ASSESSMENT OF THE RISK OF CUMULATIVE ACUTE DIETARY EXPOSURE OF TRIAZOLE-CONTAINING FUNGICIDES, CAPABLE OF INDUCING CRANIOFACIAL MALFORMATIONS

Andrii M. Yastrub, Peter H. Zhminko, Mykola G. Prodanchuk

«L. I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise)», Kyiv, Ukraine

Introduction. A significant share of the list of mixed pesticides registered in Ukraine is made up of the group of triazole fungicides, most of which are capable of showing remote effects of exposure, including craniofacial malformations. Therefore, an important and urgent task of preventive medicine when determining the potential danger of pesticides for human health is to take into account their possible cumulative effects of exposure.
Aim. To assess the potential risk of cumulative acute dietary exposure to triazole fungicides for the health of women of childbearing age under the scenario of using maximum permissible levels and to provide recommendations for its minimization.
Materials and methods. The materials of the studies were reports of the European Food Safety Authority on the toxicological properties of triazole-containing pesticides capable of causing craniofacial alterations (Cumulation Assessment Group – «Developmental toxicity/Acute/Craniofacial alterations», CAG-DAC), as well as head soft tissue alterations and brain neural tube defects (Cumulation Assessment Group – «Developmental toxicity/Acute/ Head alteration», CAG-DAN). Bibliosemantic, systematic, structural-logical, analytical methods, regulatory search, comparative analysis, and semi-quantitative risk assessment methods were used in the work.
Results. The risk of exposure to the residues of each substance in bread products when using reference values – the maximum permissible levels of triazoles in the grain of bread cereals are acceptable (danger coefficients, HQ < 1). At the same time, the simultaneous intake of several substances that manifest craniofacial malformations increases their adverse effect on health. This is evidenced by the total hazard index (HI > 1) and the total exposure margin (MOET), the value of which, although within the limits of permissible values (MOET > 100), is nevertheless insignificant, taking into account the seriousness and irreversibility of the consequences of such exposure. The contribution of each active substance to the total exposure was determined and recommendations were given to reduce cumulative exposure.
Conclusions. The research results indicate the need to monitor pesticide residues in food using the cumulative risk assessment methodology in order to develop appropriate measures to reduce such exposure.

Keywords: **pesticides, craniofacial alterations, cumulative risk, food safety**

Received: 31.03.2025
Accepted: 4.06.2025