



**Стокгольмская конвенция
о стойких органических
загрязнителях**

Distr.: General
11 August 2010

Russian
Original: English

**Комитет по рассмотрению стойких органических загрязнителей
Шестое совещание**

Женева, 11-15 октября 2010 года

Пункт 6 с) предварительной повестки дня*

**Рассмотрение проектов характеристик рисков по следующим
веществам: отрицательное воздействие эндосульфана
на здоровье человека**

Пагубное воздействие эндосульфана на здоровье человека

Записка секретариата

1. В своем решении KPCO3-5/5 Комитет по рассмотрению стойких органических загрязнителей принял характеристику рисков по эндосульфану (UNEP/POPS/POPRC.5/10/Add.2). В пункте 2 указанного решения Комитет постановил предложить подготовившей характеристику рисков специальной рабочей группе по эндосульфану проанализировать любую дополнительную информацию о пагубном воздействии на здоровье человека и в случае целесообразности пересмотреть характеристику рисков для ее рассмотрения Комитетом на его шестом совещании.
2. В приложении к настоящей записке приводится представленная в ответ на это информация. Информация приводится в том виде, в котором она была получена, и не проходила официального редактирования.

Возможные меры для принятия Комитетом

3. Комитет, возможно, пожелает пересмотреть характеристику рисков, включив любые изменения, которые будут сочтены им целесообразными, с учетом информации, изложенной в приложении к настоящей записке.

*

UNEP/POPS/POPRC.6/1/Rev.1

K1061896 060910

Из соображений экономии настоящий документ напечатан в ограниченном количестве экземпляров. Просьба к делегатам приносить свои копии на заседания и не запрашивать дополнительных копий.

Приложение

1. Предложение Соединенных Штатов Америки

Характеристика риска

"Эндосульфан не является канцерогеном и не проявляет никакого потенциала мутагенеза. В ходе исследований на предмет канцерогенности частотность возникновения опухолей не увеличивалась ни у крыс, ни у мышей. Эндосульфан классифицируется как вещество, не имеющее подтверждений канцерогенного воздействия на людей. Представленные результаты исследований по мутагенности отвечают требованиям, предъявляемым к данным при тестировании на мутагенность, и мутагенное воздействие в соматических клетках не вызывает беспокойства. Исследования на предмет мутагенности, проводившиеся *in vitro* и *in vivo*, включая как анализ прямой мутации мышинной лимфомы, так и анализ репаративного синтеза ДНК, принесли отрицательные результаты".

2. Предложение Международной сети по борьбе с пестицидами (ПАН Инт) и Международной сети действий по ликвидации СОЗ (ИПЕН)

Внести следующие изменения в страницу 16 документа UNEP/POPS/POPRC.5/10/Add.2:

Отрицательное воздействие на здоровье человека

Существует значительный объем свидетельств, из которых следует, что эндосульфан может быть генотоксичным. По результатам проведенных ЕЭС, Канадой или США оценок было сделано заключение о том, что эндосульфан не является канцерогеном. Однако Vajrayee et al., (2006), установили, что воздействие сублетальных доз эндосульфана и его метаболитов приводит к повреждениям и мутации ДНК. Хотя роль метаболитов в генотоксичности исходного соединения в клетках бактерий (*Salmonella* spp.) и млекопитающих не ясна, и, кроме того, похоже, наблюдаются различия в методах проникновения, ведущих к мутациям бактерий и повреждению ДНК клеток млекопитающих. Генотоксичность также проявилась у земляных червей и в белом клевере (Liu et al 2009)¹, динофлагеллятах *Karenia mikimotoi* и *Alexandrium minutum*, а также в диатомее *Chaetoceros gracilis* (Akcha et al 2008)², корневых кончиках макрофита водно-болотных угодий *Bidens laevis* (Pérez et al 2008)³, происходящих из гепатоцитов трансформантов (Hashizume et al 2010)⁴ и клетках Hep G2 (Li et al 2010)⁵. Повреждение ДНК индуцировалось у земляных червей, в белом клевере и фитопланктоне; а индукция микроядер происходила в *Bidens laevis* и происходящих из гепатоцитов трансформантов. Silva & Beauvais (2010) заключили, что эндосульфан считается генотоксичным на основании свидетельств его генотоксичности, полученных в тестах на генную мутацию, хромосомную аберрацию и повреждение ДНК в исследованиях, описанных в открытой литературе, несмотря на то, что результаты других тестов были отрицательными⁶.

Относительно потенциала нарушения работы эндокринной системы были представлены противоречивые мнения. Информация последнего времени указывает на то, что эндосульфан имитирует не утеротрофные E(2) действия, придавая вес гипотезе, согласно которой

¹ Liu W, Zhu L-S, Wang J, Wang J-H, Xie H, Yan Song Y. 2009. Assessment of the genotoxicity of endosulfan in earthworm and white clover plants using the comet assay. Arch Environ Contam Toxicol (2009) 56:742–746.

² Akcha F, Arzul G, Rousseau S, Bardouil M. 2008. Comet assay in phytoplankton as biomarker of genotoxic effects of environmental pollution. Mar Environ Res. 2008 Jul;66(1):59-61.

³ Pérez DJ, Menone ML, Camadro EL, Moreno VJ. 2008. Environ Pollut. 2008 Jun;153(3):695-8. Genotoxicity evaluation of the insecticide endosulfan in the wetland macrophyte *Bidens laevis* L.

⁴ Hashizume T, Yoshitomi S, Asahi S, Uematsu R, Matsumura S, Chatani F, Oda H. 2010. Advantages of human hepatocyte-derived transformants expressing a series of human cytochrome P450 isoforms for genotoxicity examination. Tox Sci, online May 27, doi:10.1093/toxsci/kfq154.

⁵ Li D, Liu J, Li J. 2010. Genotoxic evaluation of the insecticide endosulfan based on the induced GADD153-GFP reporter gene expression. Environ Monit Assess. 2010 Jul 14. [Epub ahead of print].

⁶ Silva MH, Beauvais SL. 2010. Human health risk assessment of endosulfan. I: Toxicology and hazard identification. Regulatory Toxicology and Pharmacology 56 4–17.

эндосульфан является широко распространенным ксеноэстрогеном (Varayoud et al., 2008), воздействует через мембранный вариант эстрогенного α -рецептора на гипофизарные клетки и может вызвать приток Ca^{++} через L-образные каналы, что ведет к выделению пролактина (PRL) (Watson et al., 2007), а также является антипрогестероном (Chatterjee et al., 2008), и изменяет циркулирующие уровни пролактина, лютеинизирующего гормона, гормона роста и гормона, стимулирующего щитовидную железу (Caride et al 2010)⁷.

3. Предложение "Кроплайф"

Генотоксичность:

Организации, получающие разрешение на использование пестицидов, такие как МАИ, должны соблюдать жесткие стандарты проведения порученных им исследований, касающихся мутагенности. Другие стороны, которых интересует токсичность пестицидов, также могут проводить тесты, но они могут как следовать, так и не следовать соответствующим Руководящим принципам тестирования, а тесты могут проводиться как в соответствии с нормами Добросовестной лабораторной практики (ДЛП), так и без их учета.

Отсутствие мутагенности эндосульфана показывают проведенные в соответствии с руководящими принципами и нормами ДЛП исследования, при которых эндосульфан исследовался в дрожжах (анализ репарации ДНК путем генной конверсии и прямых мутаций), анализ прямой мутации мышинной лимфомы, первичные гепатоциты крыс для репаративного синтеза ДНК или микроядра у мышей как женского, так и мужского пола (Cifone and Myhr 1984a, Cifone and Myhr 1984b, Jung et al. 1983, Mellano and Milone 1984a, Mellano and Milone 1984b).

АООС США сочло эндосульфан немутагенным (*Эндосульфан не является ни мутагенным, ни канцерогенным, АООС США-2002*). *Представленные результаты исследований по мутагенности отвечают требованиям, предъявляемым к данным при тестировании на мутагенность, и мутагенное воздействие в соматических клетках не вызывает беспокойства. Исследования на предмет мутагенности, проводившиеся *in vitro* или *in vivo*, включая как анализ прямой мутации мышинной лимфомы, так и анализ репаративного синтеза ДНК, принесли отрицательные результаты* (АООС США-2010).

Совместное совещание ФАО/ВОЗ по пестицидным остаткам (ССПО) отмечает, что по результатам широкого спектра анализов на генотоксичность, как *in vitro*, так и *in vivo*, в большинстве ...анализов свидетельств генотоксичности не было (McGregor 1998, таблица 1).

Европейский союз (ЕС-1999, ЕС-2001) заключил на основе данных, полученных в результате исследований, проведенных с применением технического материала с четко определенными характеристиками, что эндосульфан не является мутагенным (*Можно сказать, что эндосульфан не является мутагенным *in vitro* и *in vivo* для соматических клеток. Тем не менее ряд положительных результатов, полученных по результатам исследований *in vivo* с зародышевыми клетками, указывают на мутации, в частности, в сперматогонии*). Это утверждение не удалось подтвердить в недавно прошедшем оценке исследовании отдаленных последствий нейротоксичности, в котором ни при каких уровнях доз не были замечены какие-либо воздействия на репродуктивные параметры (сперматогенез - количество, подвижность, морфология сперматозоидов) (Anderson and Facey 2007).

Большинство органов, регулирования, таких как ЕС, АООС США, АРБСВ и ССПО, пытаются интегрировать эти коллективно собранные данные и представить взвешенный итог, который отражал бы реальные опасности. Когда эти коллективно собранные данные по эндосульфану будут проанализированы на предмет их причинной обусловленности, можно будет заключить, что опасности мутагенеза не являются изначально присущими воздействию эндосульфана.

⁷ Caride A, Lafuente A, Cabaleiro T. 2010. Endosulfan effects on pituitary hormone and both nitrosative and oxidative stress in pubertal male rats. *Toxicol Letts* [Epub May 12].

Таблица 1. Результаты анализов на генотоксичность эндосульфана (McGregor 1998)

<i>In Vitro</i>				
Критические параметры	Задача теста	Доза (НЭД или МНД) а	Результат	Ссылка
Дифференциальная токсичность	гес штаммы <i>B. subtilis</i> H17 и M45	2000 мкг/диск	отрицательный а	(Shirasu 1978)
Обратная мутация	<i>S typhimurium</i> TA100, TA155, TA1537, TA1538, TA98; <i>E. coli</i> WP2 <i>uvrA</i>	5000 мкг/мл	отрицательный b	(Shirasu 1978)
Генная конверсия	<i>S. cerevisiae</i> , D4	5000 мкг/мл	отрицательный b	(Mellano and Milone 1984a)
Прямая мутация	<i>S. pombe</i>	500 мкг/мл	отрицательный b	(Mellano and Milone 1984b)
Репаративный синтез ДНК	Первичные гепатоциты самцов крыс F344	51 мкг/мл	отрицательный а	(Cifone and Myhr 1984a)
Генная мутация	Лимфома мыши клетки L5178Y, tk-локус	75 мкг/мл	отрицательный b	(Cifone and Myhr 1984b)
Хромосомная aberrация	Лимфоциты человека	200 мкг/мл	отрицательный b	(Asquith and Baillie 1989)
Хромосомная aberrация	Лимфоциты человека	200 мкг/мл	отрицательный	(Pirovano and Milone 1986)
<i>In vivo</i>				
Критические параметры	Задача теста	Доза (НЭД или МНД) а	Результат	Ссылка
Формирование микроядер	Клетки спинного мозга мыши NMRI	5 мг/кг м.т., po x 1	отрицательный	(Jung et al. 1983)
Формирование микроядер	Клетки спинного мозга мыши NMRI	10 мг/кг м.т., po x 1	отрицательный	(Müller 1988)
Хромосомная aberrация	Клетки костного мозга крыс-альбиносов	55 мг/кг м.т., po x 5	отрицательный	(Dikshith and Datta 1978)
Доминантная летальная мутация	Швейцарские мыши-самцы	16,6 мг/кг м.т., ip x 5	неопределенный	(Pandey et al. 1990)
Доминантная летальная мутация	Мыши-самцы Balb/c	0,64 мг/кг м.т., ip x 1 и ip x 5	отрицательный	(Dzwonkowska and Hubner 1991)
Морфология спермы	Мыши	16,6 мг/кг м.т., ip x 5	положительный	(Pandey et al. 1990)
Морфология спермы	Мыши <i>in vivo</i>	3 мг/кг м.т., ip x 35	положительный	(Khan and Sinha 1996)

НЭД: наименьшая эффективная доза; МНД: максимальная неэффективная доза;

po: перорально; ip: внутрибрюшинное введение.

а: в отсутствие экзогенной метаболической активации; не тестировалось в присутствии экзогенной метаболической активации.

б: в отсутствие и в присутствии экзогенной метаболической активации.

Нарушение работы эндокринной системы:

Вещества, нарушающие работу эндокринной системы, или эндокринные разрушители, находятся в центре внимания многих органов регулирования, например, АООС США разработала Программу скрининга на предмет наличия эндокринных разрушителей (ПСЭР), чтобы определить, могут ли определенные химикаты оказывать воздействие на человека или диких животных, подобное воздействию, "естественно образующегося эстрогена". В программе ПСЭР используется двухуровневый подход: Уровень 1 - скрининг и Уровень 2 - тестирование. Эндосульфан входит в группу 58 пестицидов, включенных в первоначальный список ПСЭР. МАИ представила всесторонний ответ и "другую научно значимую информацию" в связи с распоряжениями АООС о проведении тестирования, которые в настоящее время изучаются агентством.

Следует отметить, что многие критические параметры, вызывавшие озабоченность в программе ПСЭР, уже рассмотрены в проведенных в соответствии с руководящими принципами

исследованиях, например, в исследованиях репродуктивной функции на нескольких поколениях и тестировании отдаленных последствий токсичности оцениваются те же самые эндокринные ткани животных, подвергающихся воздействию на различных этапах жизни (in utero, после родов и во взрослом состоянии). Таким образом, даже без данных, полученных при проведении подтвержденных скрининг-тестов на эндокринные разрушители (скрининг Уровня 1 и тесты Уровня 2), в наличии имеется большой объем релевантных токсикологических данных, полученных в процессе тестирования животных на эндосульфат, которые уже были проведены и оценены как независимыми учеными, так и органами регулирования.

Оценка достоверности доказательств (Plunkett, 2008), в которой были рассмотрены все имеющиеся данные (опубликованные данные in vitro и in vivo, опубликованные данные исследований на человеке и неопубликованные токсикологические данные, представленные в рамках процедуры регистрации пестицидов), продемонстрировала, что активность эндосульфата по имеющимся результатам исследований in vitro была очень низкой, находясь на уровне в 10^5 - 10^6 раз ниже уровня естественно образующихся гормонов и даже естественных фитоэстрогенов, присутствующих в человеческой диете. Кроме того, проведенные в соответствии с руководящими принципами токсикологические исследования in vivo последовательно демонстрировали, что эндосульфат не является токсичным по отношению к эндокринным органам даже после воздействия в течение всей жизни и что наблюдаемые последствия были ограничены теми случаями, когда условия воздействия были нереалистичными по сравнению с обычным воздействием на человека.

Европейский союз заключил (ЕС-1999, ЕС-2001), что эндосульфат не отвечает критериям эндокринного разрушителя: "Никаких последствий для эндокринной, репродуктивной или регулируемых половыми гормонами систем не было обнаружено in vivo при дозах, вызывающих безусловную токсичность". Более того, было заявлено, что полную оценку эндосульфата как эндокринного разрушителя произвести невозможно до тех пор, пока не будут разработаны и подтверждены общепринятые процедуры тестирования.

Австралийское управление пестицидов и ветеринарных препаратов установило в процессе своей токсикологической оценки эндосульфата (APVMA 2003), что его потенциал нарушения работы эндокринной системы не представляет значительного риска для здоровья человека при нынешних стандартах контроля за управлением и здравоохранения.

В заключение следует сказать, что токсикологическая характеристика эндосульфата определена и очень хорошо известна. После рассмотрения всех имеющихся данных оценка достоверности доказательств указывает на то, что эндосульфат не является веществом, нарушающим работу эндокринной системы в концентрациях, встречающихся в окружающей среде.

МАИ высоко оценивает усилия специальной рабочей группы и ее работу по учету представленных замечаний при подготовке проекта объективной, убедительной и научно обоснованной характеристики риска.

REFERENCES

- APVMA (2003). The reconsideration of approval of the active constituent endosulfan, registrations of products and their associated labels. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. http://www.apvma.gov.au/chemrev/endosulfan_draft_final_TPintro.pdf
- Anderson, D. G. and J. Facey (2007). Endosulfan - Developmental Neurotoxicity Feeding Study in Rats (EPA Review). Reregistration Branch 2, Health Effects Division, Office of Pesticide Programs, OPPTS, US EPA, Washington, DC. Memorandum to Tracy Perry, SRRD (7508P), D327215. TXR# 0054486; DP Barcode: D327215; MRID 46968301. Docket No.: OPP-2002-0262-0058.1, March 15, 2007. <http://www.regulations.gov/fdmspublic/component/main?main=DocketDetail&d=EPA-HQ-OPP-2002-0262>
- Asquith, J. C., Baillie, J. H. (1989). Endosulfan substance technical (code Hoe 002671 0I ZD95 0005). Metaphase analysis of human lymphocytes. Toxicol Laboratories, United Kingdom. Report no. Toxicol Report No. m/hl/1307. Hoechst document A40411. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany. March 16, 1989.
- Cifone, M. A., Myhr, B. C. (1984a). Evaluation of HOE 002671-Substance Technical in the Rat Primary Hepatocyte Unscheduled DNA Synthesis Assay. Litton Bionetics, Inc. 5516 Nicholson

- Lane, Kensington, MD 20895. Report no. LBI Project No.: 20991. Hoechst document No. A29800. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, November 1984.
- Cifone, M. A., Myhr, B. C. (1984b). Mutagenicity evaluation of Hoe 002671 - substance Technical in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay. Litton Bionetics, Inc. 5516 Nicholson Lane, Kensington, MD 20895. Report no. LBI Project No.: 20980 (120989). Hoechst document No. A29801. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, November 1984.
- Dikshith, T. S., Datta, K. K. (1978). Endosulfan: Lack of cytogenetic effects in male rats. Industrial Toxicology Research Centre. Report no. Document No. A17140. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.
- Dzwonkowska, A., Hubner, H. (1991). Studies on commercial insecticides with the dominant lethal mutations test. *Pol J Occup Med Environ Health* 4(1): 43-53.
- EU (1999). Endosulfan Monograph. Annex B. Toxicology and Metabolism (B-6). Volume III. Chapter 6. 318 Pages. December 1999.
- EU (2001). Endosulfan Monograph. Addendum to Annex B. Toxicology and Metabolism (B-6). Volume III. Chapter 6. 178 Pages. May 2001.
- Jung, Weigand, Kramer (1983). Micronucleus test in male and female mice after oral administration: Hoe 002671 active ingredient technical. Report no. 83.0108. October 3, 1983.
- Khan, P. K., Sinha, S. P. (1996). Ameliorating effect of vitamin C on murine sperm toxicity induced by three pesticides (endosulfan, phosphamidon and mancozeb). *Mutagenesis* 11(1): 33-36.
- McGregor, D. B. (1998). Endosulfan (JMPR Evaluations 1998 Part II Toxicological).
- Joint Meeting on Pesticide Residues (JMPR).
<http://www.inchem.org/documents/jmpr/jmpmono/v098pr08.htm>
- Mellano, D., Milone, M. F. (1984a). Study of the mutagenic activity of the Compound Endosulfan-Technical (Code Hoe 002671) with *Saccharomyces cerevisiae* - Gene conversion DNA Repair test. Instituto di Recherche Biomediche. Hoechst document No. A29313. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, June 18, 1984
- Mellano, D., Milone, M. F. (1984b). Study of the mutagenic activity in vitro of the Compound Endosulfan-Technical (Code Hoe 002671) with *Schizosaccharomyces pombe*. Instituto di Recherche Biomediche. Report no. A29312. No. M 708, 18 June 1984, from . Hoechst document No. A29312. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany, June 18, 1984. Müller, W. (1988). Endosulfan-substance technical (code: Hoe 002671 0I ZD95 0005). Micronucleus test in male and female NMRI mice after oral administration. Pharma Research Toxicology and Pathology. Hoechst document No. A38059. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.
- Pandey, N., Gundevia, F., Prem, A. S., Ray, P. K. (1990). Studies on the genotoxicity of endosulfan, an organochlorine insecticide, in mammalian germ cells. *Mutat. Res.* 242(1): 1-7.
- Pirovano, R., Milone, M. F. (1986). Study of the capacity of the test article endosulfan, substance technical to induce chromosome aberrations in human lymphocytes cultured in vitro. RBM. Report no. Experiment No. m 822. Hoechst document A33127. Submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany., MARCH 20, 1986.
- Plunkett L.M. (2008). Endosulfan and endocrine disruption-Human risk characterization, prepared for Makhteshim-Agan, July 2008.
- Shirasu, Y., Moriya, M. & Ohta, T. (1978). Microbial mutagenicity testing on endosulfan. Institute of Environmental Toxicology, Japan. Hoechst document No. A21215, submitted to WHO by AgrEvo GmbH, Frankfurt, Germany.
- US EPA (2002). Reregistration Eligibility Decision for Endosulfan. Prevention, Pesticides and Toxic Substances (7508C), United States Environmental Protection Agency. Report no. EPA 738-R-02-013. November 2002. http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/endosulfan_red.pdf

US EPA (2010). Endosulfan. The Health Effects Division's Human Health Risk Assessment. EPA DP Barcode: D372569. June 2010. 134 pages. Docket No.: EPA-HQ-OPP-2002-0262-0178; <http://www.regulations.gov>
