

Продукты трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов в пищевой продукции и продовольственном сырье (аналитический обзор)

© 2022. Л. К. Киш¹, к. в. н., директор,
А. В. Третьяков¹, к. х. н., доцент, зав. отделением,
О. И. Лаврухина^{1,2}, к. х. н., главный специалист,
В. Г. Амелин^{1,2}, д. х. н., профессор, М. А. Гергель¹, зам. директора,
Н. В. Мищенко², д. б. н., профессор,

¹Всероссийский государственный Центр качества
и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов,
123022, Россия, г. Москва, Звенигородское шоссе, д. 5,

²Владимирский государственный университет им. А. Г. и Н. Г. Столетовых,
600026, Россия, г. Владимир, ул. Горького, д. 87,
e-mail: hamsster@mail.ru

Вопрос идентификации, определения и нормирования продуктов трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов, попадающих в пищу в результате производственных процессов, остаётся открытым. В перечни нормируемых загрязнителей включаются далеко не все возможные метаболиты в связи с отсутствием утверждённых методик их определения или же в принципе какой-либо информации о них (об их структуре, токсичности, потенциальной опасности для здоровья потребителя). Продукты трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов, содержащиеся в пищевой продукции и продовольственном сырье как растительного, так и животного происхождения, могут представлять собой опасность для живых организмов не меньшую, чем исходные соединения, а в некоторых случаях и большую. Использование неполной или ошибочной информации об особенностях трансформации загрязнителей и их накоплении в продовольственном сырье и продуктах питания представляет собой дополнительный риск в сфере пищевой безопасности. Их идентификация и определение остаётся актуальной проблемой, для решения которой необходима разработка и внедрение в лабораторную практику современных эффективных аналитических процедур и методических подходов. В данной работе представлен анализ литературных источников и сведений, имеющихся в научных базах данных, о наиболее изученных на сегодняшний день продуктах трансформации 18 пестицидов и 13 антибактериальных препаратов, используемых в сельскохозяйственной практике, включая незарегистрированные или запрещённые для применения на территории Российской Федерации, а также предварительные результаты ретроспективного анализа проб животноводческой продукции, полученные при проведении в 2020 г. Всероссийским государственным Центром качества и стандартизации лекарственных средств для животных и кормов работ по оценке риска в рамках государственного мониторинга безопасности пищевой продукции и продовольственного сырья.

Ключевые слова: метаболиты пестицидов и антибиотиков, контроль, продукция животноводства, нормирование.

Transformation products of pesticides and veterinary drugs in food and raw materials (analytical review)

© 2022. L. K. Kish¹ ORCID: 0000-0002-3814-7134, A. V. Tretyakov¹ ORCID: 0000-0002-4984-9502,
O. I. Lavrukchina^{1,2} ORCID: 0000-0001-6248-5726, V. G. Amelin^{1,2} ORCID: 0000-0001-7477-7398,
M. A. Gergel¹ ORCID: 0000-0002-8033-1154, N. V. Mishchenko² ORCID: 0000-0002-3643-3129

¹The Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality,
5, Zvenigorodskoye Shosse, Moscow, Russia, 123022,

²Vladimir State University named after A. G. and N. G. Stoletov,
87, Gor'kogo St., Vladimir, Russia, 600026,
e-mail: hamsster@mail.ru

The problem of identification, determination and regulation of transformation products of pesticides and veterinary drugs that transfer into food as a result of production processes remains open. Not all possible metabolites are included in the lists of regulated pollutants because of the unavailability of approved methods for their determination or any informa-

tion about them in principle (about their structure, toxicity, potential danger for consumer health). The transformation products of pesticides and veterinary drugs, particularly antibiotics, contained in food and raw materials of both plant and animal origin may generate a danger for live organisms no less than the parent compounds, and even greater in some cases. Using incomplete or incorrect information about the specificity of the pollutants' transformation and accumulation in food and raw materials represents an additional risk in food safety.

Their identification and determination still are an actual problem, which requires the development and introduction into laboratory practice of new effective analytical procedures and knowledge-intensive methodological approaches. This paper presents an analysis of publications and information available in scientific databases on the most studied transformation products of 18 pesticides and 13 veterinary drugs used in agricultural practice, including substances that are not registered or prohibited for use in the Russian Federation. In addition, preliminary results of a retrospective analysis of samples of livestock products obtained during the risk assessment by the Federal State Budgetary Institution "All-Russian State Center for Animal Feed and Drug Standardization and Quality" in 2020 as a part of state monitoring of food and food raw materials safety are presented.

Keywords: metabolites of pesticides and antibiotics, control, livestock production, regulatory documentation.

Перечень нормируемых в продуктах питания и продовольственном сырье загрязнителей обширен. В зависимости от вида продукции, он включает в себя токсичные элементы, пестициды, антибиотики, полициклические ароматические углеводороды, полихлорированные бифенилы (ПХБ), диоксины, нитрозамины, природные токсины (зоо-, фито- и микотоксины, токсины бактериального происхождения, биогенные амины), нитраты и т. д. На территории Российской Федерации (РФ) и Евразийского экономического союза (ЕАЭС) основными документами, регулирующими качество и безопасность пищевой продукции, являются Технические регламенты Таможенного союза (ТР ТС): 021/2011 – «О безопасности пищевой продукции»; 033/2013 – «О безопасности молока и молочной продукции»; 034/2013 – «О безопасности мяса и мясной продукции»; 015/2011 – «О безопасности зерна»; 040/2016 – «О безопасности рыбы и рыбной продукции». Сырьё животного происхождения не должно содержать эстрогенных гормонов, гормональных веществ, тиреостатических препаратов, антибиотиков и других лекарственных средств ветеринарного назначения. Кроме того, постановлением от 28 января 2021 г. утверждён СанПиН 1.2.3685-21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания», который устанавливает в продукции максимально допустимые уровни (МДУ), в том числе временные (ВМДУ), 627 пестицидов. Данный перечень расширен, предыдущий документ (ГН 1.2.3539-18 «Гигиенические нормативы содержания пестицидов в объектах окружающей среды (перечень)») нормировал содержание 603 действующих веществ пестицидов.

На территории Европейского Союза (ЕС), включающего на данный момент 27 стран, действует Регламент № 178/2002, который

устанавливает общие принципы и требования пищевого законодательства. Кроме того, Кодекс Алиментариус («Пищевой Кодекс» – свод пищевых международных стандартов, принятых Международной комиссией ФАО/ВОЗ) регулирует маркировку пищи, пищевые добавки, предельные уровни её загрязнения, МДУ пестицидов и антибактериальных препаратов, применяемых в ветеринарии, методики оценки биотехнологических рисков, гигиену в пищевом производстве, методы анализа и отбора образцов.

Согласно нормативной документации как РФ, так и зарубежных стран для некоторых загрязнителей, таких как дихлордифенилтрихлорметилметан (ДДТ), гексахлорциклопексан (ГХЦГ), 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота, антибиотики тетрациклиновой группы, МДУ устанавливаются для суммы основного исходного соединения и/или его метаболитов, изомеров, производных солей, эфиров, так как в процессе трансформации исходное вещество может полностью разложиться, а сопутствующие вторичные загрязнители сохраняются [1].

В настоящее время исследования пищевой продукции и сырья на соответствие требованиям ТР ТС в случае декларирования возможно лишь методами, входящими в перечень «стандартов, содержащих правила и методы исследований (испытаний) и измерений, в том числе правила отбора образцов, необходимые для применения и исполнения требований конкретного регламента. Идентификация и определение в пищевой продукции и продовольственном сырье продуктов трансформации пестицидов и антибактериальных препаратов остаётся нерешённой задачей в связи с отсутствием регламентирующих документов и современных аналитических методик. Проработаны методы контроля зарегистрированных на национальном уровне наиболее часто используемых, а также запрещённых в ветеринарной

и агротехнической практиках препаратов и пестицидов. Для их определения в продуктах питания чаще всего используют и совершенствуют такие методы, как высокоэффективная (ВЭЖХ), ультравысокоэффективная жидкостная и газовая хроматография (ГХ) с применением масс-спектрометрических детекторов различных классов (МСⁿ, время-пролётные, квадрупольные, Orbitrap и др.). Предложены методики, позволяющие с высокой чувствительностью определять в рамках одного анализа остаточные содержания до 200 лекарственных препаратов, используемых в ветеринарии, и более 450 пестицидов [2], но они не имеют на данный момент необходимого нормативного статуса для использования в рамках официального контроля. Кроме того, если на данный момент перечень запрещённых в Бразилии пестицидов содержит 81 соединение, то в Германии – 60, в Китае – 47, в РФ – 20, в Аргентине – 18, в Армении – 12, а в Боливии – лишь 5 [3].

Всё большее значение приобретают методики «нецелевого поиска», называемые также ретроспективным анализом, позволяющие проводить широкомасштабный скрининг большого спектра соединений после целевого ВЭЖХ-МС исследования проб [1]. Нечелевой поиск подразумевает количественную оценку известных аналитов с использованием стандартов и идентификацию ранее не выявленных, неожиданных, неизвестных соединений в рамках одного анализа. Основные параметры (они же и ограничения) аналитических методик в данном случае: разработка и использование общей процедуры извлечения, эффективное разделение в процессе хроматографирования и высокая разрешающая способность детектора, совмещённая при этом с возможностью работы в режиме получения полного спектра, что достигается использованием времяпролётного детектора (Time-Of-Flight, TOF) или ионной ловушки (Ion Trap, IT). Orbitrap масс-спектрометры (сочетающие ВЭЖХ и ГХ с линейной ионной ловушкой) в данном случае максимально эффективны как для полного МС-сканирования [4, 5], так и при идентификации соединений и подтверждении подлинности в режимах МС/МС и МС/МС/МС [4]. Это позволяет проводить не только целевой поиск загрязнителей в сложных матрицах, но и ретроспективный анализ продуктов их трансформации [6]. Дисперсионная жидкостно-жидкостная микроэкстракция является наиболее подходящей процедурой пробоподготовки, давая возможность одновре-

менного селективного хроматографического определения множества компонентов пробы, включая пестициды и антибиотики в пищевой продукции и продовольственном сырье как растительного, так и животного происхождения [2].

Объекты и методы исследования

Обзор охватывает литературные сведения 1983–2021 гг. Поиск проведён в российских и иностранных базах данных Elibrary, Science Direct, PubMed, Global Pesticide Bans, а также при помощи поисковой системы Яндекс по ключевым словам: «пестициды», «ветеринарные препараты», «метаболиты пестицидов», «метаболиты антибиотиков». Проанализированы результаты анализа проб животноводческой продукции, полученные ФГБУ «ВГНКИ» при проведении в 2020 г. работ по оценке риска в рамках государственного мониторинга безопасности пищевой продукции и продовольственного сырья. Информация сопоставлена с действующим законодательством РФ и ЕАЭС, ЕС, США, Австралии, Бразилии и систематизирована в соответствии с разделами статьи.

Пестициды, антибактериальные препараты, продукты их трансформации и нормирование содержания в продовольственном сырье

В мясе потенциально может содержаться большое количество различных ксенобиотиков: загрязнители воды и корма, в том числе токсичные элементы и пестициды; токсиканты, попадающие в окружающую среду (ОС) в результате техногенных аварий или при несоблюдении режимов хранения и утилизации отходов, такие как диоксины и ПХБ, лекарственные препараты, используемые для лечения и профилактики болезней животных. Продукты животного происхождения могут представлять собой источник ксенобиотиков с высокой способностью к биоаккумуляции, которые медленно разлагаются до менее токсичной формы. Кроме того, они могут содержать метаболиты, продукты деградации/трансформации ксенобиотиков, пестицидов и лекарственных средств для ветеринарного применения. Продукты трансформации основных загрязнителей пищевой продукции и сырья могут обладать равной и большей токсичностью, чем исходные соединения, как, например, в случае хлорорганических

пестицидов гептахлора и альдрина, фосфор-органического пестицида афоса (1-ацетокси-2,2,2-трихлорэтил-о,о-дифенилфосфонат) [7] и карбамата карбосульфана, метаболизирующегося до карбофурана.

При проведении Роспотребнадзором в 2020 г. мониторинговых исследований по идентификации пестицидов в пищевой продукции в 0,15% образцов плодоовощной продукции наряду с нормируемыми пестицидами (ДДТ, его основными метаболитами дихлордифенилдихлорэтаном (ДДД) и дихлордифенилдихлорэтиленом (ДДЕ), γ -ГХЦГ) выявлены незаявленные пестициды (крезоксим-метил, малатион, металаксил, перметрин, пиридабен, пириметанил, пиримифос-метил, процимидон, триадимефон, фенвалерат I, II, фозалон, фталид, хлорпирифос, цигалотрин, циперметрин I, II, III, IV) [8].

Используя ретроспективный анализ, были проанализированы образцы мёда, мяса, кормов, сои, маточного молочка, гинкго [4]. В образцах корма и мёда были идентифицированы 3,5,6-трихлор-2-пиридиол и ангидроэритромицин соответственно. На основе полученных результатов и литературных данных составлен перечень возможных продуктов трансформации некоторых пестицидов и антибактериальных препаратов в пищевой продукции растительного и животного происхождения. Использование масс-спектрометрии позволяет определять исходные соединения, продукты их трансформации, а также выяснять структуру неизвестных соединений [1, 6].

Азоксистробин – малотоксичный для пчёл и шмелей фунгицид из класса стробилуринов [9]. Основной метаболит – азоксистробиновая кислота, обладает высокой токсичностью для водных организмов [10]. Содержание азоксистробина в объектах ОС, а также пищевой продукции регламентируется ТР ТС 015/2011 и СанПиН 1.2.3685-21. В зерне хлебных злаков МДУ составляет 0,3 мг/кг, а содержание азоксистробиновой кислоты не регламентируется ни ТР, ни СанПиН.

Алахлор является хлорацетамидом, запрещён к применению в 95 странах, в том числе с 2006 г. в странах ЕС [3, 11], но является одним из наиболее широко используемых гербицидов первого поколения в США. Основной метаболит алахлора, сохраняющийся в пищевой продукции, – 2,6-диэтиланилин [1], способный к биоаккумуляции в водных организмах [10].

Ацетамиприд (моспилан, NI-25) относится к классу неоникотиноидов, используется

в основном для протравливания семян, МДУ в плодовых (семечковых) – 0,8 мг/кг (СанПиН 1.2.3685-21). Согласно литературным данным, в процессе его трансформации возможно образование одиннадцати метаболитов (девять из них – растительные) менее токсичных, чем исходное соединение [12].

Бендиокарб относится к карбаматам, метаболизируется путём расщепления сложноэфирной группы карбамата с образованием фенола, который, согласно лабораторным исследованиям фармакокинетики [10], выводится в виде сульфатных и глюкуроновых конъюгатов, однако способен концентрироваться в почве и, как показывают исследования, обнаруживается в пищевой продукции [1].

Гексахлорциклогексан (ГХЦГ) – хлороорганический пестицид (ХОП), настоящее время запрещён к применению в 135 странах, включая РФ. В пищевой продукции и сырье растительного и животного происхождения нормируется содержание его α -, β - и γ -изомеров и их суммы (СанПиН 1.2.3685-21 и ТР ТС 015/2011). γ -ГХЦГ (линдан) метаболизируется в человеческом организме до моно-, ди-, три-, тетрахлорфенолов и до дигидрохлорбензолов неизвестной конфигурации [13]. Метаболиты α -изомера ГХЦГ в живых организмах также включают в себя трихлорфенолы, в результате негативного влияния которых отмечено повышение уровня риска нарушения поведения детей (синдром дефицита внимания и гиперактивность) [14].

Глифосат – неселективный гербицид, который относится к фосфорорганическим соединениям. Многие генно-модифицированные культуры (ГМ-культуры) устойчивы к глифосату. Кроме того, несмотря на быстрое разложение в ОС, сам пестицид и его основной метаболит – аминометилфосфовая кислота (АМФК) способны накапливаться в растительном сырье для производства кормов, с кормом «переноситься» в органы и ткани сельскохозяйственных животных и далее к человеку [15]. Ещё один метаболит глифосата – саркозин, в основном был обнаружен в экспериментах с чистой культурой, что может быть обусловлено его более быстрой деградацией по сравнению с АМФК [16]. Саркозин является производным аминокислоты и естественным образом содержится в мышцах и других тканях организма. Глиоксиловая кислота (также продукт деградации глифосата) – компонент многих метаболических процессов. В связи с этим ни саркозин, ни глиоксиловая кислота

не могут использоваться в качестве маркеров глифосата.

Глифосат – вещество «потенциально канцерогенное для человека» [17]. СанПиН 1.2.3685-21 установлен ВМДУ для импортируемой продукции на уровне (мг/кг): 5,0 в субпродуктах млекопитающих; 0,05 в молоке, яйцах, мясе птицы и мясе млекопитающих; 0,5 в субпродуктах свинных и птицы; согласно ТР ТС 015/2011 МДУ глифосата (мг/кг) в сельскохозяйственной продукции, в том числе в кукурузе не более 0,3, в сое не более 0,15. Для аминотетрагидропиримидинового глифосата МДУ в продукции растительного и животного происхождения не установлены.

Дихлордифенилтрихлорметилметан (ДДТ, дуст) является ХОП, запрещён к использованию Стокгольмской конвенцией о стойких органических загрязнителях. Основные его метаболиты: ДДД и ДДЕ. Исследования канцерогенных свойств ДДТ и его метаболитов не завершены, однако его продолжают использовать в борьбе с переносчиками инфекционных заболеваний, когда нет альтернативных средств, как в случае с распространением малярии в странах Африки и Азиатско-Тихоокеанского региона [18]. При этом основным путём попадания ДДТ и его метаболитов в организм является потребление загрязнённых им продуктов питания, а для некоторых образцов пищевой продукции концентрации ДДД и ДДЕ в сумме значительно превышают содержание ДДТ, указывая на трансформацию исходного соединения с дальнейшим накоплением его метаболитов [19].

Имидаклоприд относится к классу неоникотиноидов. В России его использование разрешено, ТР ТС 015/2011 нормируется остаточное содержание в кукурузе, зерне, рапсе и подсолнечнике. Он широко использовался и за рубежом, однако в 2018 г. агентство Reuters анонсировало запрет на его использование в странах ЕС ввиду высокой токсичности для пчёл [20]. Из метаболитов в пищевой продукции идентифицированы олефин имидаклоприда, 6-хлороникотиновая кислота, нитрогуанидин, мочевины [1].

Карбендазим – фунгицид, метаболит беномила, оба соединения являются производными бензимидазола и разрешены к использованию на территории РФ. Их содержание в пищевой продукции регламентируется СанПиН 1.2.3685-21. В живых организмах он быстро метаболизируется до 5-гидрокси-2-бензимидазолкарбамата и 2-аминобензимидазола [21]. Однако, как отмечено в работе [1],

основной продукт трансформации карбендазима, обнаруживаемый в пищевой продукции – диметил-4,4-(о-фенилен)бисаллофанат.

Карбосульфат – карбамат, обладающий относительно невысокой токсичностью, однако в процессе его трансформации образуется несколько метаболитов, среди которых – **карбофуран** [22], превышающий по токсичности исходное соединение и запрещённый к использованию во многих странах.

Крезоксим-метил – фунгицид класса стробилуринов, малотоксичен для пчёл, теплокровных и человека, разрешён к использованию в ЕС, Англии, США, Австралии и РФ. В почве обнаружен метаболит BF 490-1, токсичность которого не до конца изучена [23]. Однако в растительной пищевой продукции идентифицированы другие метаболиты: BF 490-2 и BF 490-9 [2, 24].

Метамитрон – широко используемый гербицид, относящийся к триазинонам. Основным метаболитом, присутствующим в почве, – дезамино-метамитрон [24]. Известны ещё порядка десяти его метаболитов, в продуктах питания обнаружена бензоилформиевая кислота [1].

Паклобутразол – триазольный фунгицид, разрешён в странах ЕС и Австралии. В продуктах питания идентифицированы два его метаболита: CGA149907 и NOA457654, являющихся потенциальными загрязнителями подземных вод [1]. В странах ЕС с 13.08.2019 согласно Регламенту (ЕС) 2019/89 утверждён МДУ паклобутразола (суммы изомеров) 0,01 мг/кг для большинства видов растительной и животноводческой продукции. В РФ паклобутразол не нормируется в пищевой продукции (СанПиН 1.2.3685-21).

Пропахлор относится к классу хлорацетамидов, используется в качестве гербицида, мало опасен для человека [25]. Основные метаболиты в пищевой продукции: пропахлороксаниловая кислота, пропахлорсульфинилуксаниловая кислота, пропахлорсульфоноксаниловая кислота, N-хлорацетиланилин, N-изопропиланилин, анилин. Остатки метаболитов пропахлора обнаружены в курином яйце [25]. Анилин и его производные представляют серьёзную угрозу для объектов ОС, токсичны для растений и водных объектов [26].

Фенбуконазол – триазольный фунгицид, исследование токсичности которого ещё продолжается [27]. В процессе его трансформации образуются два лактона (диастереомера): RH-9129 и RH-9130, обнаруживаемые в растительной пищевой продукции и почве [1, 27].

Хлорпирифос – один из наиболее стойких фосфорорганических пестицидов. Он включён в «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации» (по состоянию на 27.01.2022), СанПиН 1.2.3685-21 регламентируется не только его остаточное содержание, но и хлорпирифос-метила. Основной метаболит хлорпирифоса, определяемый в пищевой продукции – 3,5,6-трихлоро-2-пиридиол [1].

Этофенпрокс (требон) – пиретроидный инсектицид, МДУ (мг/кг) в картофеле – 0,1, в плодовых семечковых – 1,0 (СанПиН 1.2.3685-21). Известно порядка 14 его метаболитов [23], при исследовании пищевой продукции обнаружена 3-феноксibenзойная кислота [1].

Этридиазол является триадиазолом. Используется в качестве почвенного фунгицида. На территории ЕС его остаточное содержание нормируется и в растительной, и в животноводческой продукции Regulation (EU) 2017/1777. Российским законодательством не регламентируется. Известны два его метаболита: 5-этокси-1,2,4-триадиазол-3-карбоновая кислота (ЕТ-СА) и N-ацетил-S-(5-этокси-1,2,4-триадиазол-3-ил-метил)-1-цистеин (ЕТ-МА) [2, 37]. ЕТ-СА предложен в качестве возможного биомаркера для биологического мониторинга этридиазола [28], оба метаболита определяются в продуктах питания.

Авиламицин – антибиотик, относящийся к классу ортозомицинов, ингибирует рост грамположительных бактерий, и, кроме того, широко использовался в птицеводстве в качестве стимулятора роста [28]. Авиламицин очень быстро метаболизируется, основной метаболит в организме животных – дихлороизоэвериновая кислота [30]. ТР ТС 034/2013 нормирует содержание авиламицина (дихлороизоэвериновой кислоты) в мясе, жире, сыре, печени и почках только для свиней и кроликов: 0,05; 0,1; 0,3 и 0,2 мг/кг соответственно.

Нитрофураны – группа веществ, содержащих фурановое кольцо с нитрогруппой, большая часть которых не относится к антибиотикам. Они обладают широким спектром активности, включающим бактерии, вирусы, простейшие [31]. Нитрофураны и их метаболиты обладают мутагенными и канцерогенными свойствами и в настоящее время запрещены к использованию во многих странах, в том числе в ЕС, США, Австралии, Бразилии и РФ. В ветеринарии наиболее часто исполь-

зовались и вопреки запретам продолжают использоваться **фуразолидон**, **фуралтадон**, **нитрофурантоин** (фурадонин) и **нитрофуралин** (фурацилин) [32, 33]. Проблема обнаружения остаточных содержаний нитрофуранов в продуктах питания связана с очень быстрой метаболизацией в результате высокой светочувствительности, поэтому их содержание оценивается по метаболитам. В организме животных нитрофураны быстро распадаются, однако образующиеся при этом метаболиты сохраняются в тканях достаточно долго.

Нитроимидазолы обладают широким спектром активности в отношении анаэробных грамположительных, грамотрицательных бактерий, паразитов, микобактерий и используются в медицине и ветеринарии [34]. Остаточные содержания метронидазола, диметридазола, ронидазола, дапсона, клотримазола, аминитризола в соответствии с ТР ТС 034/2013 не допускаются в продукции животного происхождения на уровне определения методов (< 0,1 мг/кг), для них характерны генотоксичность и канцерогенность [35]. Для контроля незаконного применения нитроимидазолов разработаны чувствительные методики определения не только исходных веществ, но и их метаболитов в пищевой продукции и продовольственном сырье [36].

Тетрациклин и его группа – наиболее широко применяемые в животноводстве антибиотики. В процессе трансформации тетрациклина могут образовываться более токсичные 4-эпитетрациклин, ангидротетрациклин и 4-эпиангидротетрациклин [37]. Метаболиты окситетрациклина, тетрациклина, хлортетрациклина обнаружены в яичном белке и плазме при изучении их распределения, связанного с кормлением птицы с использованием антибиотиков [38]. В яичном белке из продуктов трансформации в значительных концентрациях были обнаружены только окситетрациклин, тетрациклин, изохлортетрациклин и их 4-эпимеры. Европейским (Commission Regulation (EU) 37/2010) и Российским законодательством (ТР ТС 021/2011) установлены МДУ тетрациклина, хлортетрациклина и окситетрациклина с учётом суммы содержания исходного соединения и его 4-эпимеров.

Эритромицин относится к классу макролидных антибиотиков, регулярно используется в ветеринарной практике. Как и у людей, у животных могут развиваться гиперчувствительные реакции на эритромицин, но, несмотря на это, в настоящее время для человека макролиды

Пестициды, антибактериальные препараты и продукты их трансформации, определяемые в пищевой продукции и сырье / Pesticides, antibacterial drugs and their transformation products in food and raw materials

Исходное соединение Parent compound	Продукты трансформации Transformation product	Литература References
Авиламицин Avilamycin	Дихлороизоэверниновая кислота / Dichloroisoevernic acid	[30]
Ацетамиприд Acetamiprid	(E)-N ² -карбамоил-N ¹ -[(6-хлор-3-пиридил)метил]-N ¹ -метилацетамидин (IM-1-2) / N ² -carbamoyl-N ¹ -[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]-N ¹ -methylacetamidine Ацетамиприд-десметил (IM-2-1) / N ¹ -[(6-chloro-3-pyridyl)methyl]-N ² -cyanoacetamidine	[2, 50]
Алахлор Alachlor	2,6-диэтиланилин (2,6-ДЭА) 2,6-diethylaniline (2,6-DEA)	[1]
Азоксистробин Azoxystrobin	Азоксистробиновая кислота Azoxystrobin acid	[1]
Бендиокарб Bendiocarb	2,2-диметил-1,3-бензодиоксол-4-ол 2,2-dimethyl-1,3-benzodioxol-4-ol	[1, 10]
Глифосат Glyphosate	Аминометилфосфоновая кислота (АМФК) Aminomethylphosphonic acid (AMPA)	[15]
ГХЦГ HCH	Моно-, ди-, три- и тетрахлорфенолы и дигидроксихлорбензолы неизвестной конфигурации* Mono-, di-, tri- and tetrachlorophenols and dihydroxychlorobenzenes of unknown configuration*	[13]
ДДТ DDT	Дихлордифенилдихлорэтан (ДДД) Dichlorodiphenyldichloroethane (DDD) Дихлордифенилдихлорэтилен (ДДЕ) Dichlorodiphenyldichloroethylene (DDE)	[19]
Диметридазол Dimetridazole	2-гидроксиметил-1-метил-5-нитроимидазол (ГММНИ) 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazole (HMMNI)	[36]
Имидаклоприд Imidacloprid	Олефин / Olefine 6-хлороникотиновая кислота / 6-chloronicotinic acid Нитрогуанидин / Nitroguanidine Мочевина / Urea	[1]
Ипронидазол Ipronidazole	1-метил-2-(2'-гидроксиизопропил)-5-нитроимидазол (гидрокси-ипронидазол, IPZOH) 1-methyl-2-(2'-hydroxyisopropyl)-5-nitroimidazole (hydroxyipronidazole, IPZOH)	[36]
Карбендазим Carbendazim	Диметил-4,4'-(о-фенилен)бисаллофанат (FH-432) Dimethyl-4,4'-(o-phenylene)bisallophanate (FH-432)	[1]
Карбосульфан Carbosulfan	Карбосульфан сульфамид / Carbosulfan sulfinamide Карбофуран / Carbofuran 3-гидроксикарбофуран / 3-hydroxycarbofuran 3-кетокарбофуран / 3-ketocarbofuran 3-гидрокси-7-фенолкарбофуран / 3-hydroxy-7-phenolcarbofuran 3-кето-7-фенолкарбофуран / 3-keto-7-phenolcarbofuran 7-фенолкарбофуран / 7-phenolcarbofuran	[1]
Крезоксим-метил Kresoxim-methyl	BF 490-2, BF 490-9	[1]
Метамитрон Metamitron	Бензоилформиновая кислота Benzoylformic acid	[1]
Метронидазол Metronidazole	1-(2-гидроксиэтил)-2-гидроксиметил-5-нитроимидазол (гидроксиметронидазол, MNZOH) 1-(2-hydroxyethyl)-2-hydroxymethyl-5-nitroimidazole (hydroxymetronidazole, MNZOH)	[36]

Исходное соединение Parent compound	Продукты трансформации Transformation product	Литература References
Нитрофуразон Nitrofurazone	Семикарбазид (СЕМ) Semicarbazide (SEM)	[31]
Нитрофурантоин Nitrofurantoin	1-амино-гидантоин (АГД) 1-aminohydantoin (AHD)	[31]
Окситетрациклин Oxytetracycline	4-эпиокситетрациклин / 4-epioxytetracycline N-деметилокситетрациклин / N-demethyloxytetracycline	[38]
Паклобутразол Paclobutrazol	CGA149907, NOA457654	[1]
Пропахлор Propachlor	Пропахлороксаниловая кислота (CP-118700) Propachlor oxanilic acid (CP-118700) Пропахлорсульфинилуксусная кислота (CP147935) Propachlor sulfinylacetic acid (CP147935) Пропахлорсульфоновая кислота (CP118702) Propachlor sulfonic acid (CP118702) N-хлорацетиланилин / N-chloro-acetyl-aniline N-изопропиланилин / N-isopropyl-aniline Анилин / Aniline	[1, 25]
Ронидазол Ronidazole	2-гидроксиметил-1-метил-5-нитроимидазол (ГММНИ) 2-hydroxymethyl-1-methyl-5-nitroimidazole (HMMNI)	[36]
Тетрациклин Tetracycline	4-эпитетрациклин / 4-epitetracycline N-деметилтетрациклин / N-demethyltetracycline	[38]
Фенбуконазол Fenbucnazole	RH-9129, RH-9130	[1]
Фуразолидон Furazolidone	3-амино-2-оксазолидинон (АОЗ) 3-amino-2-oxazolidinone (AOZ)	[31]
Фуралтадон Furaltadone	5-метилморфолино-3-амино-2-оксазолидинон (АМОЗ) 3-amino-5-morpholino-methyl-1,3-oxazolidinone (AMOZ)	[31]
Хлорпирифос Chlorpyrifos	3,5,6-трихлоро-2-пиридинол 3,5,6-trichloro-2-pyridinol	[1]
Хлортетрациклин Chlortetracycline	4-эпихлортетрациклин / 4-epichlortetracycline Изохлортетрациклин / Isochlortetracycline 4-эпиизохлортетрациклин / 4-epiisochlortetracycline N-деметилизохлортетрациклин N-demethylisochlortetracycline	[38]
Эритромицин Erythromycin	Ангидроэритромицин Anhydroerythromycin	[1]
Этофенпрок Etofenprox	3-феноксibenзойная кислота (3-РВА) 3-phenoxybenzoic acid (3-PBA)	[1]
Этридазол Etridiazole	5-этокси-1,2,4-тридазол-3-карбоновая кислота (ЕТ-СА) 5-ethoxy-1,2,4-thiadiazole-3-carboxylic acid (ET-CA) N-ацетил-S-(5-этокси-1,2,4-тридазол-3-ил-метил)-1-цистеин (ЕТ-МА) N-acetyl-S-(5-ethoxy-1,2,4-thiadiazol-3-yl-methyl)-l-cysteine (ET-MA)	[1]

Примечание: * – метаболиты γ -ГХЦГ в человеческом организме.
Note: * – γ -HCH metabolites in human body.

наиболее безопасны [39]. Его метаболит – ангидроэритромицин не обладает антимикробной активностью, при этом обнаруживается в продуктах питания [1], данные о токсичности в настоящее время не представлены в научной и справочной литературе. Максимально

допустимый уровень эритромицина в мясе, печени, почках и жире для всех видов продуктивных животных согласно ТР ТС 034/2013 – 0,2 мг/кг.

По данным лабораторных исследований ФГБУ «ВГНКИ», проводимых в 2020 г.

в рамках мониторинга ветеринарной безопасности осуществляемого Россельхознадзором, выявлены превышения содержания глифосата в сое, поставляемой на пищевые цели, кроме того, обнаружена не нормируемая в пищевой продукции АМФК, остаточные содержания запрещённых в ветеринарной практике антибактериальных препаратов и их метаболитов: метронидазол, гидроксиметронидазол, гидроксиметилметронидазол, 3-амино-2-оксазолидинон (АОЗ), семикарбазид (СЕМ).

В таблице представлены обобщённые сведения о рассмотренных в работе пестицидах, антибактериальных препаратах и продуктах их трансформации в пищевой продукции и сырье, согласно анализу литературных данных и предварительным исследованиям ФГБУ «ВГНКИ» по оценке риска в рамках мониторинга безопасности пищевой продукции и продовольственного сырья.

Заключение

Большинство рассмотренных в работе пестицидов и антибактериальных препаратов регламентируются Российским законодательством. Некоторые из них, например, алахлор, бендиокарб, ГХЦГ, ДДТ, карбосульфат, паклобутразол, пропахлор, фенбуконазол, этофенпрокс, этридиязол не включены в «Государственный каталог пестицидов и агрохимикатов, разрешённых к применению на территории Российской Федерации», но несмотря на это обнаруживаются в продуктах питания и продовольственном сырье согласно литературным данным и в рамках проводимого на территории РФ пищевого мониторинга. Определение остаточного содержания их основных метаболитов, как в качестве биомаркеров, так и для оценки риска пищевой безопасности, в настоящее время является нерешённой задачей, в связи с отсутствием нормативно-технической базы – в первую очередь эффективных стандартизованных аналитических процедур и методических подходов. Используя официальные справочные базы данных, научную литературу о метаболизме пестицидов и антибактериальных препаратов, можно составить перечень предполагаемых метаболитов и продуктов трансформации в пищевой продукции и продовольственном сырье, а ретроспективный анализ позволит не только обнаружить потенциально опасные, не идентифицированные в рамках целевого анализа контаминанты, но и установить структуру

ранее не изученных соединений. Это даст возможность усовершенствовать стратегию пищевого мониторинга и, наряду с проведением рутинных исследований, идентифицировать в рамках оценки риска дополнительные угрозы здоровью потребителя.

References

1. Gómez-Pérez M.L., Romero-González R., Martínez-Vidal J.L., Frenich A.G. Identification of transformation products of pesticides and veterinary drugs in food and related matrices: Use of retrospective analysis // *Journal of Chromatography A*. 2015. V. 1389. P. 133–138. doi: 10.1016/j.chroma.2015.02.052
2. Amelin V.G., Lavrukhina O.I. Food safety assurance using methods of chemical analysis // *Journal of Analytical Chemistry*. 2017. V. 72. P. 1–46. doi: 10.1134/S1061934817010038
3. Global Pesticide Bans: interactive map [Internet resource] <https://www.pesticideinfo.org/pesticide-maps/global-ban> (Accessed: 22.01.2022).
4. Del Mar Gómez-Ramos M., Rajski L., Heinzen H., Fernández-Alba A.R. Liquid chromatography Orbitrap mass spectrometry with simultaneous full scan and tandem MS/MS for highly selective pesticide residue analysis // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2015. V. 407. No. 21. P. 6317–6326. doi: 10.1007/s00216-015-8709-z
5. Wang J., Chow W., Wong J.W., Leung D., Chang J., Li M. Non-target data acquisition for target analysis (nDATA) of 845 pesticide residues in fruits and vegetables using UHPLC/ESI Q-Orbitrap // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2019. V. 411. P. 1421–1431. doi: 10.1007/s00216-019-01581-z
6. Romero-González R., Frenich A. Application of HRMS in pesticide residue analysis in food from animal origin // *Applications in High Resolution Mass Spectrometry*. Elsevier, 2017. P. 203–232. doi: 10.1016/B978-0-12-809464-8.00007-5
7. Fedorov L.A., Yablokov A.V. Pesticides – a toxic blow to the biosphere and man. Moskva: Nauka, 1999. 461 p. (in Russian).
8. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2020: State Report. Moskva: Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing, 2021. 256 p. (in Russian).
9. Zinchenko V.A. Chemical plant protection: means, technology and environmental safety. Moskva: KolosS, 2012. 127 p. (in Russian).
10. PubChem: open chemistry database [Internet resource] <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov> (Accessed: 21.01.2022).
11. Tirmenstein M.A., Mangipudy R. Alachlor / Ed. P. Wexler // *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*. Academic Press, 2014. P. 107–109. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00225-6

12. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues Geneva, Switzerland, 20–29 September 2014. FAO, 2014. 522 p.
13. Angerer J., Maass R., Heinrich R. Occupational exposure to hexachlorocyclohexane. VI. Metabolism of gamma-hexachlorocyclohexane in man // *International Archives of Occupational and Environmental Health*. 1983. V. 52. No. 1. P. 59–67. doi: 10.1007/BF00380608
14. Xu X., Nembhard W.N., Kan H., Kearney G., Zhang Z.J., Talbott E.O. Urinary trichlorophenol levels and increased risk of attention deficit hyperactivity disorder among US school-aged children // *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2011. V. 68. No. 8. P. 557–561. doi: 10.1136/oem.2010.063859
15. Bai S.H., Ogbourne S.M. Glyphosate: environmental contamination, toxicity and potential risks to human health via food contamination // *Environmental Science and Pollution Research*. 2016. V. 23. P. 18988–19001. doi: 10.1007/s11356-016-7425-3
16. Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR). Toxicological profile for Glyphosate. 2020. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service [Internet resource] <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp214.pdf> (Accessed: 11.01.2022).
17. Guyton K.Z., Loomis D., Grosse Y., El-Ghissassi F., Benbrahim-Tallaa L., Guha N., Scoccianti C., Mattock H., Straif K. Carcinogenicity of tetrachlorvinphos, parathion, malathion, diazinon, and glyphosate // *The Lancet Oncology*. 2015. V. 16. P. 490–491. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70134-8
18. Mirmigkou S., de Boer J. DDT and metabolites // *Dioxin and Related Compounds*. Springer, 2015. P. 355–378. doi: 10.1007/978_2015_367
19. Istomin A.V., Yeliseyev Yu.Yu., Yeliseyeva Yu.V. Conditionality of risks to health of the children's population chemical contamination of foodstuff in the region // *ZNiSO*. 2014. No. 2 (251). P. 18–21 (in Russian).
20. EU to fully ban neonicotinoid insecticides to protect bees [Internet resource] <https://www.reuters.com/article/eu-environment-bees/eu-to-fully-ban-neonicotinoid-insecticides-to-protect-bees-idUSS8N1Q100F> (Accessed: 11.01.2022).
21. Krechniak J., Kłosowska B. The fate of 14C-carbendazim in rat // *Xenobiotica*. 1986. V. 16. No. 9. P. 809–815. doi: 10.3109/00498258609038962.
22. Gupta R.C. Carbamate pesticides / Ed. P. Wexler // *Encyclopedia of Toxicology (Third edition)*. Academic Press, 2014. P. 661–664. doi: 10.1016/b978-0-12-386454-3.00106-8
23. Lewis K.A., Tzilivakis J., Warner D., Green A. An international database for pesticide risk assessments and management // *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 2016. V. 22. No. 4. P. 1050–1064. doi: 10.1080/10807039.2015.1133242
24. Rahman M.M., Park J.H., Abd El-Aty A.M., Choi J.H., Cho S.K., Yang A., Park K.H., Shim J.H. Analysis of kresoxim-methyl and its thermolabile metabolites in Korean plum: An application of pepper leaf matrix as a protectant for GC amenable metabolites // *Journal of Separation Science*. 2013. V. 36. No. 1. P. 203–211. doi: 10.1002/jssc.201200618
25. Gómez-Ramírez P., García-Fernández A.J. Pro-pachlor / Ed. P. Wexler // *Encyclopedia of Toxicology (Third Edition)*. Academic Press, 2014. P. 1082–1085. doi: 10.1016/B978-0-12-386454-3.00534-0
26. Tao N., Liu G., Bai L., Tang L., Guo C. Genotoxicity and growth inhibition effects of aniline on wheat // *Chemosphere*. 2017. V. 169. P. 467–473. doi: 10.1016/j.chemosphere.2016.11.063
27. Tao Y., Zheng Z., Yu Y., Xu J., Liu X., Wu X., Dong F., Zheng Y.-Q. Supercritical fluid chromatography-tandem mass spectrometry-assisted methodology for rapid enantiomeric analysis of fenbuconazole and its chiral metabolites in fruits, vegetables, cereals, and soil // *Food Chemistry*. 2018. V. 241. P. 32–39. doi: 10.1016/j.foodchem.2017.08.038
28. Van Welie R.T.H., Mensert R., Van Duyn P., Vermeulen N.P. Identification and quantitative determination of a carboxylic and a mercapturic acid metabolite of etridiazole in urine of rat and man. Potential tools for biological monitoring // *Archives of Toxicology*. 1991. V. 65. P. 625–632. doi: 10.1007/BF02098027
29. Choi J.-H., Lee K., Kim D.-W., Kil D., Kim G.-B., Cha C.-J. Influence of dietary avilamycin on ileal and cecal microbiota in broiler chickens // *Poultry Science*. 2017. V. 97. No. 3. P. 970–979. doi: 10.3382/ps/pex360
30. Ho C., Wong Y.-T. Determination of avilamycin as dichloroisoeverninic acid in poultry and porcine muscles by isotope dilution liquid chromatography–tandem mass spectrometry // *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2013. V. 405. No. 26. P. 8633–8643. doi: 10.1007/s00216-013-7262-x
31. Vass M., Hruska K., Fránek M. Nitrofurantoin antibiotics: A review on the application, prohibition and residual analysis // *Veterinarni Medicina*. 2008. V. 53. P. 469–500. doi: 10.17221/1979-VETMED
32. Veach B., Anglin R., Mudalige T., Barnes P. Quantitation and confirmation of chloramphenicol, florfenicol, and nitrofurantoin metabolites in honey using LC-MS/MS // *Journal of AOAC International*. 2017. V. 101. No. 3. P. 897–903. doi: 10.5740/jaoacint.17-0262
33. Points J., Burns D., Walker M. Forensic issues in the analysis of trace nitrofurantoin veterinary residues in food of animal origin // *Food Control*. 2015. V. 50. P. 92–103. doi: 10.1016/j.foodcont.2014.08.037
34. Thomas C., Gwenin C. The role of nitroreductases in resistance to nitroimidazoles // *Biology*. 2021. V. 10. No. 5. P. 388. doi: 10.3390/biology10050388
35. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. Thirty-fourth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives // *World Health Organization Technical Report Series*. 1989. V. 788. P. 1–66.

36. Li X., Ke Y., Wang Y., Wang C., Ye D., Hu X., Zhou L., Xia X. Confirmatory analysis of nitroimidazoles and hydroxy metabolites in honey by dispersive-solid phase extraction and ultra-high performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry // *Molecules*. 2018. V. 23. No. 12. Article No. 3350. doi: 10.3390/molecules23123350

37. Long S., Yang Y., Pavlostathis S.G., Xiang F., Sun P., Li N., Zhao L. Toxicity of tetracycline and its transformation products to a phosphorus removing *Shewanella* strain // *Chemosphere*. 2020. V. 246. Article No. 125681. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125681

38. Zurhelle G., Petz M., Mueller-Seitz E., Sievert E. Metabolites of oxytetracycline, tetracycline, and

chlortetracycline and their distribution in egg white, egg yolk, and hen plasma // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2000. V. 48. No. 12. P. 6392–6396. doi: 10.1021/jf000141k

39. Amirov N.B., Vigel A.A. Macrolides in treatment of different bacterial infections // *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2012. V. 5. No. 4. P. 40–43 (in Russian).

40. Lewis K.A., Tzilivakis J., Warner D., Green A. An international database for pesticide risk assessments and management // *Human and Ecological Risk Assessment: An International Journal*. 2016. V. 22. No. 4. P. 1050–1064. doi: 10.1080/10807039.2015.1133242