



МИНИСТЕРСТВО НА ЗЕМЕДЕЛИЕТО, ХРАНИТЕ И ГОРИТЕ
ЦЕНТЪР ЗА ОЦЕНКА НА РИСКА
ПО ХРАНИТЕЛНАТА ВЕРИГА

НАУЧНО СТАНОВИЩЕ НА EFSA

РИСК ЗА ЗДРАВЕТО НА ЖИВОТНИ ОТ НАЛИЧИЕ НА ЗЕАРАЛЕНОН И НЕГОВИ
МОДИФИЦИРАНИ ФОРМИ ВЪВ ФУРАЖ

РЕЗЮМЕ

Зеараленон (ZEN^1), микотоксин образуван преди всичко от гъбички от род *Fusarium*, се открива основно в зърнени култури. Европейската комисия е поискала от EFSA да изготви научно становище относно риска, който този микотоксин и неговите модифицирани форми, когато са налични във фуражи, може да окажат върху здравето на животни. Посочените модифицирани форми във фуражи, включват: фаза I метаболити (α -zearalenol (α -ZEL), β -zearalenol (β -ZEL), α -zearalanol (α -ZAL), β -zearalanol (β -ZAL), zearalanone (ZAN) и фаза II конюгати. ZEN притежава **естрогенно действие**, каквото притежават и неговите метаболити, но това действие се различава съществено.

За ZEN, Панелът за контаминанти/замърсители по хранителната верига, (CONTAM) към EFSA, е определил нива, при които не се наблюдават нежелани ефекти (NOAELs) при свине (прасета и женски свине), домашни птици (пилета и пуйчета за угояване), овце и риба (екстраполирани от шарани), както и най-ниски нива, при които се наблюдава ефект (LOAEL) за кучета. Не са били определени референтни точки за говеда, патици, кози, коне, зайци, норки и котки. **За модифицираните форми**, CONTAM не е бил в състояние да установи референтни точки за нито един животински вид, поради което се прилагат относителни коефициенти на ефективност, установени при гризачи през 2016 г.

Експозицията чрез фураж е била оценена на базата на резултати от 17706 бр. анализи. Пробите за ZEN са били взети през периода 2001 – 2015 г. в 25 европейски държави, докато тези за модифицирани форми – основно в три държави-членки. **Въз основа на оценката за експозиция, рискът от неблагоприятни последици за здравето на животни, поели фуражи със съдържание на ZEN, се приема за изключително нисък за птици и нисък за овце, кучета, свине и риба. Същите заключения се отнасят и за сумата от ZEN и неговите модифицирани форми.**

¹ ZEN е микотоксин, фенолов лактон на резорциновата киселина, продуциран от някои видове *Fusarium*, по-специално *Fusarium graminearum*. ZEN се модифицира в метаболити, в растения, гъбички и животни от фаза I (α -zearalenol и β -zearalenol (α -ZEL и β -ZEL), α -zearalanol и β -zearalanol (α -ZAL и β -ZAL), zearalanone (ZAN) във фаза II – като тези, които образуват конюгати с глюкоза, сулфат или глюкуронова киселина. α -ZAL, в някои държави извън ЕС, се използва като растежен стимулатор, под названието *Zeranol*. Последният е забранен в ЕС и поради тази причина е включен в плановете за официален контрол.

ОБОБЩЕНИЕ НА ПРОВЕДЕНИТЕ ПРОУЧВАНИЯ И НА РЕЗУЛТАТИТЕ ОТ ТЯХ

Резултатите от предходни оценки, касаещи *ZEN* (за фуражи – 2004 г. и за храни – 2011 г.), относно модифицирани форми (в храни и във фуражи – 2014 г.), и преценката за необходимостта от определяне на **групова ориентировъчна стойност** за наличието на комбинация между тях (2016 г.), са послужили като отправна точка за настоящата оценка.

Аналитичните методи са добре утвърдени, но тези, цитирани в научните публикации са по-чувствителни (*LC-MS/MS*), докато рутинните изследвания се провеждат чрез *LC-FLD* или *LC-UV*. Важно е да бъде отбелязано, че материалите за калибриране и референтните материали не са налични на пазара.

*ADME*² са добре документирани; метаболизмът на *ZEN* е проследен, природата и ефектите на метаболитите при различни видове животни – също; естрогенният потенциал е изучен. Измерените плазмени нива, нивата в урината и жлъчката при животни, след поемане на *ZEN*, показват, че **α -производните** преобладават при свине, кучета и пуйки, а **β -производните** – при говеда, кози, коне, бройлери и кокошки-носачки. Наблюдавана е ароматно и алифатно хидроксилиране, но данните са ограничени. При перорална експозиция, *ZEN* и метаболитите му се абсорбират бързо, разпределят се и бързо се екскретират, основно през жлъчните пътища, като глюкорониди. Установена е ентерохепатална циркулация. **За *ZEN* и неговите метаболити, екскрецията чрез млякото и яйцата е подробно документирана.**

Проведени и документирани са токсикологични проучвания по видове животни, като са взети предвид вероятните сценарии за експозиция. За някои животни, като например **зайци**, не са натрупани достатъчно данни, за може да бъдат оценявани. В други случаи, оценката е затруднена поради липса на данни за токсикокинетика при определени видове животни или за съдбата на някои метаболити въобще. Единственият експеримент, при който са били наблюдавани **зависимости доза-отговор, е бил опитът при млечни крави** – експозиция със *ZEN*. Било е установено намаляване на размера на жълтото тяло, но и в степента на ефекта. Не е била определена референтна точка, която да послужи за охарактеризиране на риска. Има и случаи, при които са определени *LOAEL* - 56 $\mu\text{g ZEN/kg}$ телесна маса на ден и *NOAEL* - 28 $\mu\text{g ZEN/kg}$ телесна маса на ден, какъвто е случаят **при овце**, което е постигнато въз основа на данни за процент на овулации и процент агнене. **Свинете** са известни като твърде чувствителни към *ZEN*, като най-чувствителни са женски прасета, в периода преди съзряването (*NOAEL*) 10.4 $\mu\text{g ZEN/kg}$ телесна маса на ден, а при полово зрели – *NOAEL* 40 $\mu\text{g/kg}$ телесна маса на ден. На противоположния край на спектъра по отношение на чувствителност

² *ADME* (*absorption, distribution, metabolism and excretion*) - абсорбция, разпределение, метаболизъм и екскреция.

към оценявания микотоксин и негови метаболити, и модифицирани форми, се намират **птиците** – *NOAELs* от 7500 и 9100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесна маса на ден за пилета и пуйки. За други видове птици, данните са недостатъчни и тези стойности не са определяни. Становището съдържа и заключения за други видове животни, като коне, шарани, кучета, норки – данните може да бъдат намерени в съответните приложения към настоящото становище.

Където качеството и количество на събраните данни по отношение на експозицията позволява, те са били обработени **статистически** за определени видове животни. Панелът, извършвал оценката, отбелязва че оценяването на наличието или експозицията при толкова голям брой на „ляво-цензурирани данни“³, води до доста **висока несигурност**.

ОХАРАКТЕРИЗИРАНЕ НА РИСКА

1. Охарактеризиране на риска за ZEN

Охарактеризирането е извършено чрез сравняване на нивата на хронична експозиция на средната стойност за горната граница и концентрация 95 персентила за *ZEN* при определените референтни точки. При говеда, коне, зайци, кози, патици, норки и котки, здравният риск при такава експозиция не е било възможно да бъде определен поради липса на определени *NOAEL* или *LOAEL*.

Най-висока прогнозна експозиция за ZEN (НВПЕ):

- **пилета и пуйчета за угояване** – НВПЕ е по-ниска от 0.06% от *NOAEL* – рискът е оценен като изключително нисък;
- **овце** – НВПЕ е по-ниска от 16% от *NOAEL* – нисък риск;
- **кучета** – определен е само *LOAEL* – НВПЕ е по-ниска от 16% от *LOAEL* – нисък риск;
- **риба** - определен е само *NOAEL* при шарани; това е наложило екстраполиране при други видове риба; НВПЕ е 24% от *NOAEL*; рискът е определен като нисък;
- **прасета и женски свине** - (*P95*) за *ZEN* е била съответно 21% и 9% от *NOAEL*; рискът е определе като нисък;

2. Охарактеризиране на сумата от ZEN и неговите модифицирани форми

Охарактеризирането е извършено чрез сравняване на хроничната експозиция на сумата от *ZEN* и неговите модифицирани форми, като е направена корекция за моларните фактори за относителна сила (*RPF - relative potency factor*) с референтните точки, получени за *ZEN*.

- **при говеда, коне, зайци, кози, патици, норки и котки**, здравният риск от посочената комбинация субстанции, не може да бъде оценена, поради липса на определени

³ *Left censoring* – стойността на данни е под определена стойност, но не е известно с колко.

NOAEL или *LOAEL*. Липсват данни за нивата на α -ZAL, β -ZAL, ZAN, α -ZEL или β -ZEL във „видовоспецифични“ комбинирани фуражи. Като се вземат предвид твърде високите нива на *NOAEL* за тези видове животни, както и съставът на фуражите за тях, *CONTAM* смята, че рискът за проява на негативни здравни ефекти е изключително малък.

Най-висока прогнозна хронична експозиция за сумата от ZEN и модифицираните му форми (НВПХЕ+):

- за кучета – налична е стойност само за *LOAEL*; НВПХЕ+ е по-малко от 5% от *LOAEL* – това се оценява като нисък риск;

- за риба – налична е стойност само на *NOAEL* при шаран; за останалите видове риба, тази стойност е екстраполирана; НВПХЕ+ е по-ниска от 30% от *NOAEL*; заключението на панела е, че прогнозният риск от експозиция на сумата от ZEN и неговите модифицирани форми при риби, е нисък;

- прасета и женски свине – най-високата прогнозна хронична експозиция на сумата от ZEN и неговите модифицирани форми е била съответно 59% и 12% от *NOAEL*; НВПХЕ+ е определен като нисък.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

CONTAM отбелязва, че е налице необходимост от набиране на повече данни за наличие на модифицирани форми на ZEN във фуражи. Освен това, е необходимо да са налични калибриращи и референтни материали, с цел разработване на правилно валидиране, а и разработване на чувствителни рутинни аналитични методи за ZEN и неговите модифицирани форми, особено що се отнася до методи с висока чувствителност за определяне на най-силно действащата форма α -ZEL.

Необходимо е провеждането на токсикологични и токсикокинетични проучвания за модифицираните форми на ZEN, особено при говеда, коне, зайци, птици; за домашни любимци и норки – ZEN, с оглед да се намали несигурността при оценка на риска.

Източник: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.2903/j.efsa.2017.4851/full>

DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4851

Изготвил: д-р Марина Загорова, главен експерт

Дирекция „Оценка на риска по хранителната верига“, ЦОРХВ

Дата: 29.09.2017 г.