



Стокгольмская конвенция о стойких органических загрязнителях

Комитет по рассмотрению стойких органических загрязнителей

Шестнадцатое совещание

Женева (в онлайн-режиме), 11-16 января 2021 года

Пункт 4 а) ii) предварительной повестки дня**

Техническая работа: рассмотрение проектов характеристик рисков: метоксихлор

Проект характеристики рисков: метоксихлор

Записка секретариата

I. Введение

1. На своем пятнадцатом совещании Комитет по рассмотрению стойких органических загрязнителей принял решение КРСОЗ-15/3 «Метоксихлор» (UNEP/POPS/POPRC.15/7, приложение I), в котором Комитет постановил учредить межсессионную рабочую группу для дальнейшего рассмотрения предложения о включении данного химического вещества в приложения А, В и/или С к Конвенции (UNEP/POPS/POPRC.15/4) и подготовки проекта характеристики рисков в соответствии с приложением Е к Конвенции.
2. В соответствии с решением КРСОЗ-15/3 и принятым Комитетом планом работы (UNEP/POPS/POPRC.15/7, приложение III) межсессионная рабочая группа подготовила проект характеристики рисков, который приводится в приложении к настоящей записке без официального редактирования. В документе UNEP/POPS/POPRC.16/INF/5 содержится подборка комментариев и ответов в связи с пересмотренным проектом характеристики рисков.

II. Предлагаемые меры

3. Комитет, возможно, пожелает:
 - a) принять, с любыми поправками, проект характеристики рисков, изложенный в приложении к настоящей записке;
 - b) в соответствии с пунктом 7 статьи 8 Конвенции и на основании характеристики рисков вынести решение о том, может ли метоксихлор в результате его переноса в окружающей среде на большие расстояния вызывать значительные пагубные последствия для здоровья человека и/или окружающей среды, которые потребуют глобальных действий;
 - c) постановить, в зависимости от решения, принятого согласно подпункту b) выше:
 - i) предложить всем Сторонам и наблюдателям представить информацию в соответствии с приложением F к Конвенции, учредить межсессионную рабочую группу для разработки проекта оценки регулирования рисков и согласовать план работы для окончательной подготовки данного проекта оценки; или

* Переиздается по техническим причинам 2 декабря 2020 года.

** UNEP/POPS/POPRC.16/1.

- ii) предоставить характеристику рисков всем Сторонам и наблюдателям и отложить это предложение.

Приложение

Метоксихлор

Проект характеристики рисков

Подготовлено межсессионной рабочей группой
Комитета по рассмотрению стойких органических загрязнителей

Июнь 2020 года

Содержание

Резюме	5
1. Введение	6
1.1 Идентификационные данные предлагаемого химического вещества	6
1.2 Вывод Комитета по рассмотрению в отношении информации, представленной в соответствии с приложением D	8
1.3 Источники данных	8
1.4 Статус данного химического вещества в рамках международных конвенций	9
2. Сводная информация по характеристике рисков	9
2.1 Источники	9
2.1.1 Производство, торговля, запасы	9
2.1.2 Виды использования	10
2.1.3 Выбросы в окружающую среду	11
2.2 Преобразование в окружающей среде	12
2.2.1 Распределение в окружающей среде	12
2.2.2 Стойкость	12
2.2.3 Биоаккумуляция	18
2.2.4 Способность к переносу в окружающей среде на большие расстояния	20
2.3 Воздействие	23
2.3.1 Данные мониторинга окружающей среды	23
2.3.2 Воздействие на человека	27
2.4 Оценка опасности по конечным параметрам, вызывающим обеспокоенность	31
2.4.1 Экотоксическое воздействие	31
2.4.2 Отрицательное воздействие на здоровье человека	35
3. Обобщение информации	40
4. Окончательное заключение	43
References	44
Appendix	53

Резюме

1. На своем пятнадцатом совещании Комитет по рассмотрению СОЗ пришел к выводу о том, что метоксиклор отвечает критериям отбора, изложенным в приложении D (КРСОЗ-15/3), и постановил подготовить проект характеристики рисков в соответствии с приложением E к Конвенции.
2. Метоксиклор является хлорорганическим пестицидом (ХОП), который использовался в качестве заменителя ДДТ. В ряде стран его применение было ограничено/запрещено в течение более 15 лет. В материалах, полученных в ответ на призыв о представлении информации (представление информации согласно приложению E (2019 год)), ни одна из Сторон не указала на то, что метоксиклор применяется в настоящее время. Вместе с тем, судя по результатам поиска литературы, проведенного в целях подготовки проекта характеристики рисков, случаи применения метоксиклора в последнее время могли иметь место в некоторых странах. В 1975 году три компании из Соединенных Штатов произвели 2500 тонн метоксиклора. В 1991 году производство сократилось до 193 тонн. Производство метоксиклора в Соединенных Штатах в период после 1992 года и вплоть до его запрета в 2000 году значительно сократилось. Какая-либо информация о производстве или применении метоксиклора в настоящее время в глобальном масштабе в открытых источниках отсутствует. Метоксиклор не встречается в естественном виде в окружающей среде. Он высвобождается в окружающую среду главным образом в результате его применения в качестве пестицида при выращивании сельскохозяйственных культур и животных. В небольших объемах выбросы метоксиклора в окружающую среду могут иметь место во время его производства, приготовления, хранения, транспортировки и утилизации. Исходя из того что, по ретроспективным оценочным данным, максимальный объем производства метоксиклора во всем мире составлял 8000 тонн в год (примерно в 1975 году), пиковые уровни его выбросов в атмосферу в ходе производства, по оценкам, составляли в прошлом до 4 тонн в год. В 2018 году в Соединенных Штатах объем выбросов метоксиклора в ходе утилизации в местах его производства или за их пределами (или других выбросов) в общей сложности составлял 1,04 тонны (US EPA, 2020a).
3. Метоксиклор отличается стойкостью в окружающей среде. В материалах многочисленных исследований приводятся сведения о случаях обнаружения и/или количественные данные о содержании метоксиклора в отложениях, воде, морской воде, подземных водах, питьевой воде и различных видах биоты. Загрязнение метоксиклором особенно заметно вблизи районов интенсивной сельскохозяйственной деятельности, где метоксиклор ранее применялся в качестве пестицида. Результаты лабораторных исследований, проводившихся с использованием подхода с позиций весомости доказательств, основанного на научных фактах и данных, и данные мониторинга указывают на стойкость метоксиклора в отложениях в аэробной среде и его возможную стойкость в некоторых отложениях в анаэробной среде. Данные измерений свидетельствуют о том, что метоксиклор по-прежнему обнаруживается в поверхностных водоемах Европы и Канады, а также в грунтовых водах Франции спустя годы после того, как его производство было прекращено, что, соответственно, в некоторой степени служит доказательством стойкости этого вещества в воде. Данные мониторинга одного из арктических озер и поверхностного слоя морских вод в регионе, охватывающем северную часть Тихого океана до Северного Ледовитого океана, также указывают на то, что это вещество может быть стойким в поверхностных водах и компонентах морской водной среды. Результаты лабораторных исследований, проводившихся с использованием подхода с позиций весомости доказательств, основанного на научных фактах и данных, и данные мониторинга указывают на возможную стойкость метоксиклора в некоторых почвах с аэробными условиями. Однако присутствие метоксиклора в поверхностных водах, морской воде и почве, о чем говорилось выше, также может быть результатом его переноса на большие расстояния.
4. Метоксиклор является сильным гидрофобным веществом с коэффициентом деления октанол/вода ($\log K_{ow}$), равным 5,08, полученным экспериментальным путем. Значения ФБК для метоксиклора варьируются в широких пределах среди водных видов, что обусловлено видовыми различиями в плане способности к метаболизму и экскреции метоксиклора (диапазон ФБК: 667-8300). Лабораторные исследования указывают на то, что метоксиклор обладает способностью к биоаккумуляции в организме некоторых видов рыб со значениями ФБК > 5000. Вспомогательная информация по двусторчатым (ФБК = 12 000) и брюхоногим моллюскам (диапазон ФБК: 5000-8570) также указывает на способность к биоаккумуляции в организме водных беспозвоночных. Способность метоксиклора к биоаккумуляции в сочетании с его высокой токсичностью и высокой экотоксичностью дает повод для беспокойства. Токсикокинетические и метаболические исследования позволяют предположить, что метоксиклор не накапливается в организме млекопитающих.
5. Судя по данным измерений, метоксиклор часто обнаруживается в окружающей среде, в том числе в крупных городах, сельской местности и в регионах, где метоксиклор применялся в качестве пестицида в сельскохозяйственной деятельности. Он обнаружен в Арктике (в воздухе, снеге, ледяных кернах, водах озер и морей, в пробах биоты (наземной, пернатой и морской)) и Антарктике (в пробах морской биоты) вдали от каких-либо источников выбросов, что, соответственно, позволяет предположить наличие у него способности к переносу на большие расстояния по атмосферному воздуху и океанским водам.

6. По данным измерений, воздействие на население в целом происходит в основном при потреблении загрязненных продуктов питания и питьевой воды, однако воздействие происходит и при попадании в организм пыли и содержащихся в воздухе аэрозолей через дыхательные пути, а также пыли и частиц почвы пероральным путем. Маленькие дети могут играть рядом с землей и поэтому, по всей вероятности, в большей степени, чем взрослые, соприкасаются с грязью и пылью. Дети также могут преднамеренно или непреднамеренно проглотить пыль или частицы почвы с низким содержанием метоксихлора. Метоксихлор был обнаружен в сыворотке крови, жировых тканях, пуповинной крови и грудном молоке человека. По данным измерений, дети могут подвергаться воздействию метоксихлора в период внутриутробного развития через плаценту, а после рождения – посредством грудного вскармливания.

7. Из-за своей стойкости метоксихлор по-прежнему встречается в питьевой воде, водоемах и отложениях в тех регионах, где были введены нормы и осуществлен поэтапный вывод из обращения. Данные о тенденциях в окружающей среде отсутствуют, а имеющиеся данные измерений недостаточны для того, чтобы сделать четкий вывод о тенденциях. Однако в период с 1999 по 2014 год наблюдалось увеличение концентрации метоксихлора в организме южных морских слонов в Антарктике. Данные о тенденциях, касающихся воздействия метоксихлора на человека, отсутствуют.

8. Существуют опасения относительно токсичности метоксихлора для водных организмов, дикой природы и здоровья человека. Метоксихлор обладает высокой токсичностью для водных беспозвоночных и рыб. Предполагается, что метоксихлор вызывает эндокринные нарушения, сказывающиеся на фертильности, росте и развитии рыб, земноводных и морских ежей. Он также обладает потенциальными свойствами, вызывающими эндокринные нарушения и токсические последствия для репродуктивной системы млекопитающих, в частности самок и самцов крыс. Кроме того, наблюдения за крысами показывают, что метоксихлор может способствовать трансгенеративному эпигенетическому наследованию болезни и связанных эпимутаций спермы. Установлено, что метоксихлор является нейротоксикантом в больших дозах и может воздействовать на когнитивные функции развивающегося мозга в меньших дозах. Кроме того, воздействие метоксихлора на крыс в период их развития и на их взрослых особей через пищу модулирует иммунные ответы. Наконец, в некоторых определенных случаях одновременное воздействие метоксихлора на другие химические вещества в окружающей среде привело к возникновению аддитивного эффекта.

9. Метоксихлор был обнаружен в различных природных средах, в частности в поверхностных водах, морской воде, питьевой воде, отложениях, атмосфере, биоте (в том числе в дикой природе) и организме человека, во всем мире. Метоксихлор является стойким, способным к биоаккумуляции и токсичным для водных организмов и сухопутных животных (включая человека) веществом и переносится в районы, удаленные от мест его производства и использования. Таким образом, делается вывод о том, что метоксихлор может оказать значительное неблагоприятное воздействие на здоровье человека и/или на окружающую среду, которое потребует принятия мер в глобальном масштабе.

1. Введение

10. В мае 2019 года Европейский союз и его государства-члены представили предложение о включении метоксихлора в приложение А к Стокгольмской конвенции. Предложение (UNEP/POPS/POPRC.15/4) было представлено в соответствии со статьей 8 Конвенции и рассмотрено Комитетом по рассмотрению стойких органических загрязнителей (КРОЗ) на его пятнадцатом совещании, состоявшемся в октябре 2019 года.

1.1 Идентификационные данные предлагаемого химического вещества

11. В чистом виде метоксихлор представляет собой порошок бледно-желтого цвета, обладающий слегка фруктовым или плесневым запахом (Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), 2002).

Таблица 1. Наименования и регистрационные номера

Общепринятое название	Метоксихлор*
МСТПХ	1,1'-(2,2,2-трихлорэтан-1,1-диил)бис(4-метоксибензол) 1-метокси-2-[1-(4-метоксифенил)-2,2,2-трихлор-этил]бензол 1,1'-(2,2,2-трихлорэтан-1,1-диил)бис(2-метоксибензол)
Регистрационный номер КАС (неисчерпывающий перечень)	72-43-5; 30667-99-3; 76733-77-2; 255065-25-9; 255065-26-0; 59424-81-6; 1348358-72-4
Номер ЕС	200-779-9

Синонимы и торговые наименования	1,1-бис(пара-метоксифенил)-2,2,2-трихлорэтан 2,2-бис(пара-метоксифенил)-1,1,1-трихлорэтан 2,2-ди-пара-анизил-1,1,1-трихлорэтан пара,пара'-диметоксидифенилтрихлорэтан Диметокси-ДДТ Диметокси-ДТ Ди(пара-метоксифенил)трихлорметил метан ДМДТ пара,пара'-ДМДТ ENT1716 Гигалметокс Метоксихлор Маралат Марлат OMS 466 пара,пара'-метоксихлор Метокс Метокси-ДДТ Прентокс 1,1,1-трихлор-2,2-бис(пара-метоксифенил)этан 1,1,1-трихлор-2,2-ди(4-метоксифенил)этан 1,10-(2,2,2-трихлорэтилиден)бис(4-метокси-бензол) Этан, 1,1,1-трихлор-2-(о-метоксифенил)-2-(п-метоксифенил)- 2,4'-метоксихлор о,п'-метоксихлор о,п'-метоксихлор Бензол, 1,1'-(2,2,2-трихлорэтилиден) бис[2-метокси- Бензол, 1-метокси-3-[2,2,2-трихлор-1-(4-метоксифенил)этил]- Бензол, 1,1'-(2,2,2-трихлорэтилиден)бис[3-метокси-
Сокращенные обозначения	МОХ

*Название «метоксихлор» относится к любому возможному изомеру диметоксидифенилтрихлорэтана или любому их сочетанию.

Таблица 2. Структура

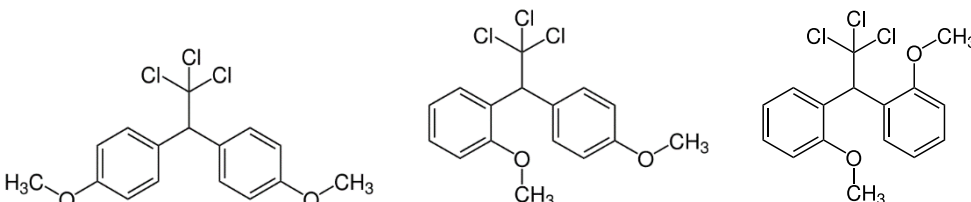
Молекулярная формула	$C_{16}H_{15}Cl_3O_2$
Молекулярная масса	345,65 г/моль
Примеры структурных формул	

Таблица 3. Обзор соответствующих физико-химических свойств метоксихлора

Свойство	Значение	Источники
Физическое состояние при 20°C и 101,3 кПа	Твердое вещество (порошок бледно-желтого цвета)	ATSDR, 2002
Температура плавления/замерзания (Т_{пл.})	87°C (экспериментальное значение) 129,34°C (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite, MPBPVP v1.43; средняя или взвешенная Т _{пл.}) (в пределах области применимости (параметров))	Lide, 2007 US EPA, 2012
Температура кипения (Т_{кип.})	346°C (экспериментальное значение) 377,87°C (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite, MPBPVP v1.43; адаптированный метод Штайна и Брауна) (в пределах области применимости (параметров))	US EPA, 2012 US EPA, 2012
Давление паров	$5,56 \times 10^{-3}$ Па при 25°C (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite, MPBPVP v1.43; модифицированный метод Грейна; экспериментальное значение Т _{пл.} и Т _{кип.} , t = 25°C) (в пределах области применимости)	US EPA, 2012

Свойство	Значение	Источники
Константа закона Генри	$2,03 \times 10^{-7}$ атм.м ³ /моль при 25°C (или $2,06 \times 10^{-2}$ Па.м ³ /моль) (экспериментальное значение) (для контрольной выборки, используемой в программе HENRYWIN, и исчисленное по данным исследования Altschuh et al. (1999)) $9,75 \times 10^{-8}$ атм.м ³ /моль (или $9,88 \times 10^{-3}$ Па.м ³ /моль) (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite HENRYWIN v3.20; метод Бонда) (в пределах области применимости)	Altschuh et al., 1999 US EPA, 2012
Растворимость в воде	0,040 мг/л при 24°C (экспериментальное значение, чистота 99%) 0,10 мг/л при 25-45°C (экспериментальное значение, качалочная колба-УФ) 0,12 мг/л при 25°C (экспериментальное значение для обучающей выборки, используемой в программе WSKOW) 0,302 мг/л при 25°C (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite, WSKOW v1.42) (в пределах области применимости)	Verschueren, 1996 Richardson and Miller, 1960 Zepp et al., 1976 US EPA, 2012
Нормализованный по органическому углероду коэффициент адсорбции (log K_{oc})	4,9 (экспериментальное значение для обучающей выборки, используемой в программе KOCWIN) 4,43 (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite, KOCWIN v2.00; метод MCI) (в пределах области применимости)	Schüürmann et al., 2006 US EPA, 2012
Коэффициент разделения октанол/вода (log K_{ow})	5,08 (экспериментальное значение для обучающей выборки, используемой в программе KOWWIN) 5,67 (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite, KOWWIN v1.68) (в пределах области применимости)	Karickhoff et al., 1979 US EPA, 2012
Коэффициент разделения октанол/воздух (log K_{oa})	10,48 (экспериментальное значение; газохроматографический метод, основанный на времени удерживания) 10,161 (оценочное значение, полученное с использованием модели EPI Suite, KOAWIN v1.10; с использованием в качестве исходных параметров экспериментальных значений log K _{ow} и константы закона Генри) (в пределах области применимости (параметров))	Odabasi and Cetin, 2012 US EPA, 2012
Коэффициент разделения воздух/вода (log K_{aw})	-5,081 (модель EPI Suite, KOAWIN v1.10; исчислено по экспериментальному значению константы закона Генри)	US EPA, 2012

1.2 Вывод Комитета по рассмотрению в отношении информации, представленной в соответствии с приложением D

12. Комитет по рассмотрению стойких органических загрязнителей (СОЗ) на своем пятнадцатом совещании провел оценку предложения Европейского союза о включении метоксихлора в Стокгольмскую конвенцию. Комитет пришел к выводу о том, что метоксихлор удовлетворяет критериям отбора, изложенным в приложении D (решение KPCO3-15/3).

1.3 Источники данных

13. В качестве основы при составлении проекта характеристики рисков использовались следующие источники данных:

- предложение, представленное Европейским союзом и его государствами-членами, являющимися Сторонами Конвенции (UNEP/POPS/POPRC.15/4), 2019 год;
- информация, представленная Сторонами и наблюдателями в соответствии с приложением E к Конвенции (приложение E, 2019 и 2020 годы): Австрией, Венгрией, Государством Палестина, Египтом, Канадой, Катаром, Монако, Нидерландами, Новой Зеландией, Республикой Беларусь, Республикой Корея, Румынией, Таиландом, Международной сетью по ликвидации загрязнителей (МСЛЗ) и Общественным движением Аляски против токсичных веществ (AKAT);
- рецензируемые научные журналы, а также информация из следующих докладов: Toxicological Profile for Methoxychlor (ATSDR, 2002 and 2012); Methoxychlor in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality (WHO, 2004); the Protection of the Marine Environment of the North-East Atlantic (OSPAR) Background Document on Methoxychlor (OSPAR, 2004).

1.4 Статус данного химического вещества в рамках международных конвенций

14. Метоксиклор подпадает под действие ограниченного числа следующих международных мер и конвенций:

- а) Комиссия ОСПАР включила метоксиклор в Перечень химических веществ, в отношении которых требуются безотлагательные меры, в 2000 году (OSPAR, 2004);
- б) Сербия в рамках Рабочей группы ЕЭК ООН по мониторингу и оценке окружающей среды (РГМООС) добавила метоксиклор в качестве нового параметра измерений в рамках мониторинга диффузного загрязнения почв¹. Впоследствии метоксиклор был внесен в Общую систему экологической информации (СЕИС) РГМООС;
- с) 0,04 млрд⁻¹ – установленный для метоксиклора целевой показатель качества воды в Великих озерах². Целевые показатели качества воды, касающиеся стойких органических веществ, были установлены под эгидой Международной совместной комиссии в соответствии с положениями Соглашения о качестве воды в Великих озерах 1978 года;
- д) согласно информации, представленной Государством Палестина (приложение Е, 2019 год), метоксиклор подпадает под действие положений и условий Базельской конвенции, касающихся категории Y3 (отходы фармацевтических товаров, лекарств и препаратов), в соответствии с приложением I (категории отходов, подлежащих регулированию).

2. Сводная информация по характеристике рисков

2.1 Источники

2.1.1 Производство, торговля, запасы

15. По данным Агентства по регистрации токсичных веществ и заболеваний (АПТВЗ) (ATSDR, 2002), метоксиклор впервые был синтезирован в 1893 году путем взаимодействия хлоральгидрата с анисолом в присутствии уксусной и серной кислот. В промышленном производстве его получают путем конденсации анизола с хлоралем в присутствии кислотного конденсирующего агента (the International Agency for Research on Cancer (IARC), 1979; Sittig, 1980, цитируется по ATSDR, 2002). Первые сообщения о промышленном производстве метоксиклора в Соединенных Штатах появились в 1946 году. В 1975 году в Соединенных Штатах метоксиклор производили три компании (IARC, 1979, цитируется по ATSDR, 2002). В открытом доступе имеется крайне мало данных об уровнях производства метоксиклора. По информации, приведенной в работе Götz *et al.* (2008), производство метоксиклора в Соединенных Штатах достигло своего пикового уровня в конце 1970-х – начале 1980-х годов. В последующие периоды производство метоксиклора неуклонно сокращалось. В 1975 году объем производства в Соединенных Штатах составлял 2500 тонн (IARC, 1979, со ссылкой на ATSDR, 2002), а в 1991 году он сократился до 193 тонн (Kincaid Enterprises, 1992, со ссылкой на ATSDR, 2002). Производство метоксиклора в Соединенных Штатах в период после 1992 года и вплоть до его запрета в 2000 году значительно сократилось (US EPA, 2004).

16. Метоксиклор не допущен к использованию в качестве средства защиты растений (СЗР) в Европейском союзе (ЕС) (постановление Комиссии (ЕС) № 2076/2002), и по состоянию на 25 июля 2003 года разрешения на его применение в качестве СЗР были отозваны. Некоторые государства – члены ЕС ввели запрет на его применение до 2003 года. Согласно докладу, подготовленному Всемирным фондом природы (WWF, 2001) для ОСПАР (цитируется по OSPAR, 2004), в Европе отсутствуют производители или импортеры метоксиклора, поскольку его поэтапный вывод из оборота был завершен в 2002 году. По состоянию на 1 сентября 2006 года метоксиклор не допущен к использованию в качестве действующего вещества в ЕС в соответствии с постановлением Комиссии (ЕС) № 2032/2003 о рынке и использовании биологических продуктов. Метоксиклор не допущен к использованию в качестве ветеринарного препарата в ЕС в соответствии с постановлением (ЕС) № 726/2004 о процедурах разрешения и надзора для лекарственных препаратов для медицинского и ветеринарного применения.

17. В настоящее время метоксиклор не производится в Государстве Палестина, Катаре, Монако и Республике Корея (информация, представленная в соответствии с приложением Е, 2019 год). Канада и Таиланд в настоящее время не производят, не импортируют или не экспортируют метоксиклор (приложение Е, 2019 год). Кроме того, метоксиклор никогда не изготавливался в Беларуси (приложение Е,

¹ Данная информация размещена на веб-сайте ЕЭК ООН по следующему адресу: https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/europe/monitoring/15thMeeting/Official/Questionnaire_2014_Eng_final_Serbia.pdf.

² Данная информация размещена на веб-сайте ЕЭК ООН по следующему адресу: http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/water/publications/documents/Reco_E/Reco_waterquality_crit_obj_WS1.pdf.

2019 год). В Коста-Рике не зарегистрировано каких-либо запасов метоксихлора. Египет в настоящее время не производит или не импортирует метоксихлор (это вещество было запрещено в Египте с 1996 года в соответствии с министерским постановлением № 55/1996 (приложение Е, 2019 год)). Вануату в настоящее время не импортирует метоксихлор. Официальные данные об импорте метоксихлора в Гану отсутствуют. В рамках процедуры предоставления разрешения на импорт в Мексике не зарегистрировано ни одного случая импорта метоксихлора с 2010 года.

18. В открытом доступе отсутствуют дополнительные данные о современных уровнях производства или импорта метоксихлора.

2.1.2 Виды использования

19. Метоксихлор является хлорорганическим пестицидом (ХОП), который использовался в качестве заменителя ДДТ. В ветеринарной практике метоксихлор применялся в качестве эктопаразита³ (US EPA, 2000). Метоксихлор также использовался для борьбы с заболонником ильмовым большим, который является переносчиком голландской болезни вяза (US EPA, 2000). Метоксихлор применяется в качестве инсектицида для борьбы с широким кругом вредителей, включая настоящих мух и комаров, тараканов и клещей и различных членистоногих, которые обычно встречаются на полевых культурах, овощах, фруктах, зерне в хранилищах, сельскохозяйственных и домашних животных (EPA, 1988b⁴; Verschueren, 1983, цитируется по ATSDR, 2002). Метоксихлор может применяться на больших площадях, таких как пляжи, эстуарии, озера и болота, для борьбы с личинками мух и комаров путем авиаобработки (EPA, 1988b, цитируется по ATSDR, 2002). К другим видам использования относятся опрыскивание амбаров, закромов для зерна, теплиц для выращивания грибов и других сельскохозяйственных помещений, а также опрыскивание или обработка туманом мусоросборников, канализационных колодцев и мест сброса канализационных стоков (EPA, 1988b, цитируется по ATSDR, 2002). В Соединенных Штатах приблизительно 28% метоксихлора использовалось в бытовых или садоводческих целях, 15% – в промышленных или коммерческих целях и 57% – в сельскохозяйственных целях (Kincaid Enterprises, 1992, цитируется по ATSDR, 2002). Лица, работающие с пестицидами, обычно растворяют метоксихлор в жидкости на основе нефтепродуктов и применяют его путем опрыскивания или смешивают его с другими химическими веществами и применяют его путем распыления (ATSDR, 2002). Разработаны следующие препаративные формы метоксихлора: смачивающиеся порошки, дусты, концентраты эмульсий, готовые к применению продукты (жидкости) и жидкости, находящиеся под давлением (US EPA, 2004).

20. По информации, приведенной в работе Götz *et al.* (2008), метоксихлор широко применялся в 1974-1985 годах в качестве продукта – заменителя ДДТ. В 1986-1992 годах использование метоксихлора в Соединенных Штатах постоянно снижалось. Использование метоксихлора значительно сократилось в период после 1992 года. По оценке, приведенной в работе Götz *et al.* (2008), рассчитанной в целях моделирования на основе коэффициентов экстраполяции, используемых для других пестицидов, таких как трифлуралин или ДДТ, объем использования метоксихлора во всем мире в три раза превышал объем его использования в Соединенных Штатах (то есть максимальный мировой объем составлял 8000 тонн/год). Информация об использовании метоксихлора в Соединенных Штатах в период 1970-1995 годов представлена на рисунке 1 а) и б) (см. добавление). Использование метоксихлора в Соединенных Штатах было приостановлено в 2000 году, и ожидалось, что использование всех продуктов будет в добровольном порядке прекращено к 2004 году (US EPA, 2004).

21. Сообщается, что использование метоксихлора в качестве пестицида было прекращено в большинстве стран ЕС в период 1970-2000 годов (OSPAR, 2004). В Австрии метоксихлор, объем использования которого в 1991-1992 годах в сельском хозяйстве составлял 1 кг/год, не применяется с 1993 года (приложение Е, 2019 год). В Европейском союзе поэтапный отказ от использования метоксихлора начался 25 июля 2003 года, причем некоторые государства-члены ввели запрет на его использование еще раньше (например, в Венгрии это вещество не использовалось с 1972 года, в Нидерландах – с 1990 года, а в Австрии – с 1993 года (приложение Е, 2019 год)). По сообщению Европейского агентства фармакологической оценки (EMA), метоксихлор не используется в ветеринарных препаратах в государствах – членах ЕС (OSPAR, 2004). По информации, приведенной в работе Langford *et al.* (2012), метоксихлор больше не регистрируется для использования в Норвегии. Регистрация метоксихлора в Канаде была отозвана в 2002 году, и установлен период постепенного отказа от его использования в течение трех лет (приложение Е, 2019 год). В Австралии использование единственного зарегистрированного продукта на основе метоксихлора было прекращено в середине 1987 года (информация Управления по пестицидам и ветеринарным препаратам Австралии)⁵. Судя по представленной Новой Зеландией информации в соответствии с приложением Е (2019 год), метоксихлор

³ Препарат, применяемый для уничтожения паразитов, живущих на поверхности тела хозяина.

⁴ В настоящем документе ссылки на Агентство по охране окружающей среды Соединенных Штатов (АООС США), приведенные в публикации ATSDR (2002), относятся к АООС США.

⁵ Данная информация взята из австралийского Закона о защите национальной окружающей среды (оценке загрязнения участков) 1999 года; доступно по следующей [ссылке](#).

не допущен к использованию в Новой Зеландии в соответствии с Законом об опасных веществах и новых организмах 1996 года. В Беларуси использование метоксифлора в качестве инсектицида было запрещено в 1999 году (приложение Е, 2019 год). Египет указал, что использование метоксифлора в качестве инсектицида запрещено с 1996 года в соответствии с министерским постановлением № 55/1996 (приложение Е, 2019 год). В настоящее время метоксифлор не используется в Государстве Палестина, Катар, Монако, Республике Корея и Таиланде (приложение Е, 2019 год). Метоксифлор больше не используется в Коста-Рике, так как разрешения на его использование были аннулированы в 2013 году. По данным, полученным из Мексики, с августа 1991 года метоксифлор является пестицидом ограниченного применения, который может использоваться только под надзором обученного и уполномоченного персонала. Кроме того, после вступления в силу 28 марта 2005 года «Положения о регистрации пестицидов, удобрений и токсичных или опасных веществ и материалов, разрешениях на их ввоз и вывоз и экспортных сертификатах на них» Мексика не располагает данными о каких-либо заявках на регистрацию пестицидов для целей их экологической оценки, касающейся метоксифлора, используемого в качестве действующего вещества. Согласно составленному Сетью действий против использования пестицидов (ПАН) Международному сводному перечню запрещенных пестицидов⁶, метоксифлор запрещен в следующих странах: Гвинея, Индонезия, Мавритания, Оман и Саудовская Аравия (приложение Е, 2019 год). По информации, приведенной в работе Cindoruk *et al.* (2020), метоксифлор запрещен в Турции с 2012 года. По информации, приведенной в работе Kao *et al.* (2019), ХОП запрещены в китайской провинции Тайвань с 1975 года. Китай указал, что регистрация метоксифлора в качестве пестицида прекращена с 1990-х годов. В настоящее время какие-либо данные о его законном или незаконном использовании отсутствуют. Гана указала, что ХОП, в частности метоксифлор, не используются в стране в течение нескольких лет. Официальные данные об использовании метоксифлора в Гане отсутствуют.

22. Судя по результатам поиска литературы, проведенного в целях составления этой характеристики рисков, использование метоксифлора в последнее время могло иметь место в следующих странах (неисчерпывающий перечень): Египет и Турция.

2.1.3 Выбросы в окружающую среду

23. Метоксифлор не встречается в естественном виде в окружающей среде (ATSDR, 2002). Он высвобождается в окружающую среду главным образом в результате его применения в качестве пестицида при выращивании сельскохозяйственных культур и животных. Поскольку использование метоксифлора в значительной степени зависит от времени года, можно предположить, что в периоды борьбы с насекомыми (весной и летом) он будет высвобождаться в окружающую среду в большем объеме. В небольших объемах выбросы метоксифлора в окружающую среду могут иметь место во время его производства, приготовления, хранения, транспортировки и утилизации (ATSDR, 2002). По данным Кадастра токсичных выбросов (КТВ), представленным предприятиями по переработке метоксифлора, внесенными в реестр за 1998 год (TRI99, 2001), значительная доля метоксифлора, высвобождающегося в окружающую среду, выбрасывается на сушу (ATSDR, 2002).

24. Метоксифлор высвобождается в почву в первую очередь при использовании его в качестве инсектицида для обработки сельскохозяйственных культур, домашних садов и декоративных растений. Некоторое количество метоксифлора может попасть в почву в результате утечек на складах и свалках отходов. Согласно данным КТВ (TRI99, 2001), представленным тремя перерабатывающими предприятиями в Соединенных Штатах, в 1999 году не было случаев попадания метоксифлора в почву (ATSDR, 2002). Данные КТВ следует использовать с осторожностью, поскольку только от предприятий определенного типа требуется представлять отчетность, и поэтому такая информация может быть неполной. Метоксифлор был выявлен в 46 пробах почв и 11 пробах отложений, отобранных на 58 из 1613 свалок опасных отходов, включенных в Национальный список приоритетных объектов (НСП) (HazDat, 2002, цитируется по ATSDR, 2002). По данным КТВ за 2018 год (US EPA, 2020a), объем выбросов метоксифлора в ходе утилизации в местах его производства составлял 1,02 тонны, а за их пределами (или других выбросов) – 0,02 тонны. В общей сложности в 2018 году объем выбросов в Соединенных Штатах составлял 1,04 тонны.

25. Выброс метоксифлора в атмосферу происходит в основном в результате его использования в качестве пестицида. Выбросы метоксифлора в атмосферу в процессе его производства, приготовления и утилизации, по оценкам, составляют 0,5 кг/метрическую тонну продукта (Archer *et al.*, 1978). Исходя из того что в 1991 году в Соединенных Штатах было произведено 193 тонны метоксифлора (Kincaid Enterprises, 1992, цитируется по ATSDR, 2002), объем выбросов в атмосферу в процессе производства можно оценить в 96,5 кг/год. Согласно данным КТВ (TRI99, 2001), представленным тремя перерабатывающими предприятиями в Соединенных Штатах, в 1999 году объем выбросов метоксифлора в атмосферу составлял 13 кг (ATSDR, 2002). По оценке, приведенной в работе Götz *et al.* (2008), объем использования метоксифлора во всем мире в три раза превышал объем его использования в Соединенных Штатах (то есть максимальный мировой объем составлял 8000 тонн/год). Значение максимального объема производства в 8000 тонн/год получено путем экстраполяции

⁶

<http://pan-international.org/pan-international-consolidated-list-of-banned-pesticides/>.

информации о производстве в Соединенных Штатах в период с конца 1970-х годов по начало 1980-х годов, после которого последние показатели мирового производства отсутствуют. Исходя из того что, по ретроспективным оценочным данным, максимальный объем производства метоксиклора во всем мире составлял 8000 тонн в год (примерно в 1975 году), пиковые уровни его выбросов в атмосферу в ходе производства, по оценкам, составляли в прошлом до 4 тонн в год.

26. На фермах попадание метоксиклора непосредственно в поверхностные воды может иметь место при его использовании для уничтожения личинок насекомых (Stoltz and Pollock, 1982, цитируется по ATSDR, 2002). Метоксиклор был допущен для обработки клюквы (EPA, 1988b, цитируется по ATSDR, 2002), произрастающей на болотах, из-за чего метоксиклор мог попадать непосредственно в поверхностные воды в местах выращивания этой культуры. Метоксиклор может попадать в воду вследствие смыва почвы, с промышленными стоками или в результате утечек на складах и свалках отходов (ATSDR, 2002). По данным полевых исследований, приведенным в работе Howard (1991), метоксиклор не подвержен значительному вымыванию из почвы. Однако данные мониторинга грунтовых вод указывают на возможность вымывания метоксиклора в некоторой степени (см. раздел 2.3.1, посвященный данным экологического мониторинга). Согласно данным КТВ (TRI99, 2001), представленным тремя перерабатывающими предприятиями в Соединенных Штатах, в 1999 году не было случаев попадания метоксиклора в воду (ATSDR, 2002). Метоксиклор был обнаружен на 58 из 1613 свалок опасных отходов, включенных в Национальный список приоритетных объектов (НСП). На этих 58 свалках метоксиклор был выявлен в 19 пробах грунтовых вод и семи пробах поверхностных вод (HazDat, 2002, цитируется по ATSDR, 2002). По оценкам, объем метоксиклора, поступающего в озеро Онтарио вместе со взвешенными частицами из реки Ниагара, составлял 3 кг/год и менее 20 кг/год – с неочищенными водами. Кроме того, по оценкам, объем его поступления в озеро Верхнее с атмосферными осадками составлял 120 кг/год (Howard, 1991).

27. Судя по информации, представленной Канадой в соответствии с приложением Е (2019 год), в стране не зафиксированы выбросы метоксиклора в настоящее время и отсутствуют данные о таких выбросах в прошлом. Хотя от других Сторон не была представлена какая-либо другая информация о высвобождении метоксиклора в окружающую среду, в литературе имеются фактические данные о том, что высвобождение этого вещества в окружающую среду может иметь место в некоторых странах (см. дополнительные сведения в разделе 2.1.2 «Виды использования»).

2.2 Преобразование в окружающей среде

2.2.1 Распределение в окружающей среде

28. С информацией об адсорбции/десорбции вещества, испарении и моделировании распределения можно ознакомиться в добавлении.

2.2.2 Стойкость

2.2.2.1 Скрининговая информация, основанная на данных моделирования

29. Для оценки потенциала вещества к биodeградации в аэробных условиях использовалась модель BIOWIN v4.10 (U.S. EPA, 2012). Получены следующие прогнозные значения для структуры метоксиклора: BIOWIN 2: 0,0162, BIOWIN 3: 1,5126 и BIOWIN 6: 0,0063. Эти значения значительно ниже скрининговых значений, что указывает на то, что метоксиклор, вероятно, не способен к быстрому биоразложению и поэтому является потенциально «стойким или очень стойким» в соответствии с критериями, изложенными в главе R.11 руководства REACH (ECHA, 2017; см. дополнительные сведения в добавлении).

2.2.2.2 Абиотическое разложение

Гидролиз

30. Ожидается, что эффект гидролиза на стойкость метоксиклора при условиях, соответствующих природным, будет незначительным. В работе Wolfe *et al.* (1977) исследованы механизмы гидролиза при значениях pH, характерных для условий окружающей среды (3-9), которые были получены с помощью стандартного $1,0 \times 10^{-8}$ М раствора метоксиклора в дистиллированной воде, оттитрованного до pH 5,0 соляной кислотой. Аликвоты объемом 5 мл поместили в ампулы, запечатали и дали им отстояться при заданной температуре. Константы скорости при четырех значениях температуры (45, 65, 75 и 85°C) были получены на основе интегрального выражения для скорости первого порядка с использованием результатов анализа данных методом наименьших квадратов. Измеренная при температуре 45°C и pH 7 константа скорости составила $(3,2 \pm 0,4) \times 10^{-7} \text{ с}^{-1}$. Экстраполяция данных по метоксиклору, полученных при повышенных температурах до 27°C при pH 3-7, дает константу скорости первого порядка, равную $2,2 \times 10^{-8} \text{ с}^{-1}$, что соответствует периоду полуразложения продолжительностью 367 суток. Рассчитанный период полуразложения метоксиклора при более высоких значениях pH (pH 9) был значительно более продолжительным (2100 суток при температуре 27°C; рассчитан на основе констант скорости первого порядка исходя из буферных условий). Были проведены исследования поведения метоксиклора в природных водах. При температуре 85°C реакция подчинялась кинетическим уравнениям реакций первого порядка без

каких-либо заметных изменений скорости гидролиза в воде (pH 6,6) реки Окони (Афины, штат Джорджия, США) или воде (pH 7,2) реки Алабама (Бирмингем, штат Алабама, США) (Wolfe *et al.*, 1977).

31. Согласно Wolfe *et al.* (1977), основными продуктами гидролиза метоксиклора при pH 7 являются анизоин, анизил и ДМДЭ [2,2-бис(п-метоксифенил)-1,1-дихлорэтилен]. Вместе с тем сведения о каких-либо количественных показателях этих продуктов гидролиза отсутствуют. Исходя из результатов отдельного эксперимента (подробности не сообщаются), а также соотношений структура – реакционная способность и приведенных констант скорости для других соединений, авторы предполагают, что анизоин и анизил подвержены значительно более быстрому разложению, чем метоксиклор. ДМДЭ, являющийся побочным продуктом, более устойчив к гидролизу, чем метоксиклор, и можно ожидать, что он будет накапливаться в меньшей степени. В работе приведены не все экспериментальные данные и имеются некоторые отличия от действующего руководящего принципа испытаний ОЭСР (РПИ ОЭСР) 111. Отсутствуют сведения о чувствительности аналитического метода и степени извлечения при его использовании. Неясно, было ли испытуемое вещество выдержано в условиях темноты и какой метод использовался для экстраполяции на температуру 27°C. Поэтому данное исследование является ограниченно надежным. Согласно Katagi (2002) (цитируется по HSDB, 2009), период полуразложения метоксиклора при гидролизе в дистиллированной воде варьируется в широких пределах в зависимости от значений pH и составляет при 27°C 1 год (pH 7) и 5,5 года (pH 9). Значения периода полуразложения, приведенные в исследовании Katagi (2002) (цитируется по HSDB, 2009), согласуются с данными, приведенными в исследовании Wolfe *et al.* (1977).

Фотолиз

32. В работе Remucal (2014) высказано предположение о том, что метоксиклор подвергается незначительному прямому фотолизу, поскольку он не поглощает свет солнечного спектра. Экспериментальные данные указывают на то, что метоксиклор чувствителен к сенсibilизированному непрямому фотолизу растворенных органических соединений. Сообщается, что добавление растворенного органического вещества из природных вод ускоряет фоторазложение метоксиклора в воде при облучении с длиной волны > 290 нм (Remucal, 2014).

33. В работе Zepp *et al.* (1976) сообщается о разработке лабораторного исследования для оценки прямого фотолиза пестицидов в водной среде. В рамках исследований изучалось разложение метоксиклора под воздействием света как в дистиллированной воде, так и в пробах природной воды. Исходя из кинетики реакций первого порядка, полуразложение метоксиклора в результате прямого фотолиза в природных водах происходит гораздо быстрее (от 2 до 5 часов; раствор в герметичных кварцевых ячейках, подвергавшийся воздействию солнечного света в полдень в мае на широте 34° с. ш.), чем в дистиллированной воде (4,5 месяца; исходя из воздействия в течение 12 часов в день на широте 40° с. ш.), что позволяет предположить, что иные фотохимические процессы помимо прямого фотолиза могут приводить к более быстрому разложению метоксиклора в некоторых естественных водных средах. Основным продуктом фотолиза метоксиклора в дистиллированной воде был ДМДЭ (Zepp *et al.*, 1976). В этом исследовании содержится указание на разложение при определенных условиях под воздействием солнечного света. Хотя, как представляется, темпы фотолиза метоксиклора являются средними, ожидается, что фотолиз не будет значительно способствовать процессу разложения, поскольку он происходит лишь в верхнем слое воды.

34. Сухие тонкие пленки метоксиклора легко разлагаются под воздействием прямых солнечных лучей. За шесть суток образец метоксиклора массой 10 мг уменьшился на 6,6%. Спустя 12 суток образец метоксиклора массой 5 мг уменьшился на 91,4%, однако общее количество утраченного вещества было приблизительно таким же в течение 12-суточного периода воздействия (NRCC, 1975). Абсорбция солнечного света происходит гораздо быстрее в пленках чистого соединения, чем в разбавленных растворах (Zepp *et al.*, 1976). В докладе APTB3 (ASTDR, 2000) сообщается, что, учитывая способность метоксиклора к фоторазложению в воде и способность его структурного аналога (этоксиклора) к фоторазложению в почве (Coats *et al.*, 1979, цитируется по ATSDR, 2002), фоторазложение, по всей вероятности, происходит в почве, но только на самой поверхности. Так как метоксиклор в основном встречается в верхнем слое почвы (верхние 5 см почвы, на которые он вносился (Golovleva *et al.*, 1984, цитируется по ATSDR, 2002)), процессы фотохимического разложения, вероятно, были бы более актуальными для метоксиклора, применяющегося для обработки сельскохозяйственных культур. Вместе с тем, судя по данным мониторинга почв (Abong'o *et al.*, 2015; Bolor *et al.*, 2018; Thiombane *et al.*, 2018), метоксиклор был обнаружен в пахотном слое (0-30 см), а данные мониторинга грунтовых вод (US EPA, 1987; Plumb, 1991; Helou *et al.*, 2019; Affum *et al.*, 2018) указывают на возможность его вымывания из почвы в некоторой степени. Согласно приведенным в работе Katagi (2004) данным, глубина проникновения света (фотическая глубина) в почве не превышает нескольких миллиметров. Это подтверждается проектом руководящих принципов ОЭСР по фототрансформации химических веществ на поверхности почв (2002 год), в котором протоколом испытаний предусматривается подготовка тонких слоев почвы толщиной 2 мм в целях измерения фототрансформации на облучаемых сухих поверхностях почв. Как следствие, предполагается, что на глубинах более нескольких миллиметров фоторазложение метоксиклора в почве происходить не будет.

35. Метоксиклор может подвергаться фотолизу на поверхности почв, что подтверждается материалами исследований, в которых сообщается о фотолизе сухих пленок метоксиклора под воздействием солнечного света и о фоторазложении его структурного аналога (этоксиклора) в почве. Предполагается, что воздействие гидролиза на стойкость метоксиклора в окружающей среде является незначительным.

2.2.2.3 Биотическое разложение

36. Доказано, что темпы разложения метоксиклора в воде, отложениях и почвах зависят от относительного присутствия или отсутствия кислорода. Темпы аэробного разложения невысоки и, возможно, пренебрежимо малы, однако скорость анаэробного разложения выше (OSPAR, 2004). Как отмечается в последующих пунктах, это, вероятно, объясняется биотическими и абиотическими процессами, а также преобладающими микробиологическими видами при анаэробных условиях.

37. В работе Muir and Yarechewski (1984) изучалось разложение ^{14}C -метоксиклора в системах вода-отложения (соотношение воды к осадку: 20:1; масса отложений в прудах или озерах: 10 г св) в аэробных и анаэробных лабораторных условиях с использованием респирометрических колб. Озерные (79% глины, 21% ила и 6% органического вещества) и прудовые (75% глины, 24% ила, 6,3% органического вещества; pH = 7,6) отложения выдерживались в контролируемой среде (22,5°C) при длине светового дня 16 часов и 8-часовой темноте. Насыщенные азотом колбы в целях затемнения были накрыты алюминиевой фольгой. Респирометрические колбы были подсоединены к коллектору подачи воздуха (без содержания CO_2) или азота, предварительно насыщенного водой, имеющего ловушки для сбора летучих веществ, которые периодически заменялись до 224 суток включительно. Колбы извлекались для анализа с определенными интервалами в течение 448-суточного периода. Было отмечено, что метоксиклор, добавляемый в смеси воды и осадочных отложений (концентрация раствора метоксиклора 0,1 мкг/мл (или 100 мкг/л) в каждой колбе, приготовленного путем разбавления в 0,1 мл ацетона), подвергался медленному биоразложению в аэробной среде (периоды полуразложения (исходя из кинетики первого порядка) составляли $(115,9 \pm 74,1)$ суток и $(206 \pm 186,8)$ суток для пруда и озера, соответственно; окислительно-восстановительный потенциал от 220 до 464 мВ) и быстрее разлагался в анаэробной среде с периодом полупревращения < 28 суток как для озерного, так и прудового осадка (окислительно-восстановительный потенциал менее -50 мВ). Большие значения доверительных интервалов в отношении периодов полуразложения являются отражением небольшого числа точек замеров (обычно шесть точек). Эти результаты свидетельствуют об относительно медленном разложении метоксиклора в аэробной среде (например, на взвешенном осадке или границе раздела между осадочными отложениями и водой). Можно ожидать, что метоксиклор будет быстро разлагаться в анаэробной среде и основными остаточными продуктами в осадочных отложениях станут дехлорированный метоксиклор (ДМДК) и моно- и дигидроксиды продукты распада. Вместе с тем отмечается ряд отклонений от РПИ ОЭСР 308.

38. Основные отклонения от РПИ ОЭСР 308 следующие: соотношение воды к осадку превысило рекомендуемый диапазон от 3:1 до 4:1, вода не была собрана с того же самого участка, что и осадок (использовалась дехлорированная вода); продолжительность испытаний превысила 100 суток, и неясно, снижалась ли микробная активность; аэробные испытания проводились не в полностью темных условиях, и неясно, предусматривали ли испытания контроль растворителя. Также неясно, повысился ли pH воды в результате подачи в респирометрические колбы воздуха, не содержащего CO_2 . Из-за этих отклонений от руководящего принципа испытаний ОЭСР (РПИ ОЭСР 308), который не был опубликован на момент проведения испытаний, исследование считается надежным с ограничениями. При исчислении продолжительности полуразложения не учитывалось наличие не извлеченного из осадочного материала метоксиклора, поэтому расчетная продолжительность полуразложения метоксиклора может быть весьма завышенной.

39. Согласно ВОЗ (WHO, 2004), остатки метоксиклора в верхнем слое почвы могут сохраняться до 14 месяцев. В работах Chen (2014) и Wauchope *et al.* (1992) сообщается, что период полуразложения в почве составляет 120 суток. Однако в обоих упоминаемых исследованиях ничего не сообщается о температуре и не приводится другая подробная информация. По-видимому, значение периода полуразложения продолжительностью 120 суток получено по данным трех других исследований (Wauchope *et al.*, 1992), в которых приводятся следующие периоды полуразложения метоксиклора: 7-60 суток, 170 суток и 151-210 суток. Вместе с тем проверить удалось результат (151-210 суток, Guth *et al.*, 1976), приведенный лишь в одном исходном источнике. В исследовании Guth *et al.* (1976) сообщается о периодах полуразложения метоксиклора на 151-е сутки (образец почвы 1) и 210-е сутки (образец почвы 2), значения которых рассчитаны согласно закономерностям первого порядка и получены в лаборатории при температуре $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$; при pH 4,8 (образец почвы 1; опесчаненный суглинок с содержанием органического углерода 1%) и pH 6,5 (образец почвы 2; опесчаненный суглинок с содержанием органического углерода 2,2%). Типичные для Германии почвы были инкубированы пестицидами в колбах Эрленмейера, закрытых ватными пробками, обеспечивающими воздухообмен. Поскольку в работе Guth *et al.* (1976) отсутствует подробная информация о методе исследования, к результатам этого исследования следует относиться с осторожностью. Сделать определенный вывод относительно стойкости метоксиклора в почве на основании упомянутой выше ограниченной информации о периоде полуразложения этого вещества в почве не

представляется возможным. Период полураспада в почве продолжительностью 210 суток использовался в качестве исходного параметра при моделировании распределения (модель летучести Маккай третьего уровня) и для Инструмента скрининга общей стойкости и способности к переносу на большие расстояния ОЭСР.

2.2.2.4 Данные мониторинга

40. После введенного в ЕС в сентябре 2006 года запрета и на основании данных, приведенных в фактологическом бюллетене Рамочной директивы по воде (РДВ)⁷, содержание метоксихлора в количественном выражении было определено в 1,26% от 4201 пробы внутренних поверхностных вод, отобранной в период 2006-2014 годов в четырех странах (Lettieri and Marinov, personal communication, May 2020). В 53 из 4201 пробы метоксихлор был обнаружен в количественно измеримых концентрациях, превышающих значение прогнозируемой безопасной концентрации (ПБК) в 0,0005 мкг/л (или 0,5 нг/л; полученное ИНЕРИС) (предел обнаружения (ПО) = 0,007 мкг/л (или 7 нг/л) и предел количественного определения (ПКО) = 0,02 мкг/л (или 20 нг/л)). Что касается фракций в отобранных в ходе мониторинга поддающихся количественному определению пробах, только две пробы были отмечены как «растворенная фракция», а все остальные поддающиеся количественному определению пробы – как «цельная вода». Судя по имеющейся информации, в соответствующих государствах – членах ЕС после сентября 2006 года не было ни одного случая несанкционированного использования, который подпадает под исключение из общего запрета и поэтому может быть связан с этими результатами. Европейская рабочая группа по стандартам (РГ-С) пришла к выводу, что качество этих данных мониторинга метоксихлора не является достаточным для того, чтобы взять его за основу при разработке стандарта качества (в связи с большим количеством не поддающихся количественной оценке результатов и ограниченным числом государств-членов, по которым имеются данные). В Словакии хлорированные пестициды (такие, как метоксихлор) были обнаружены в питьевой воде в концентрации 10 мкг/л (или 10 000 нг/л), что выше общепринятой в ЕС предельно-допустимой концентрации отдельных пестицидов, составляющей 0,1 мкг/л (или 100 нг/л) (ЕС, 1998). Этот уровень является отражением загрязнения в прошлые годы этими пестицидами, которые применялись в Словакии в сельскохозяйственных целях в 1980-1990-х годах (Slovak Republic, 2016).

41. По данным мониторинга⁸ из Франции, метоксихлор был обнаружен в 73 из 202 923 проб, отобранных из поверхностных водоемов в 2000-2018 годах, в концентрации, превышающей пределы обнаружения применявшегося метода. Содержание метоксихлора было измерено в одной или нескольких пробах поверхностных вод, отобранных во Франции в 2005, 2007, 2008, 2009, 2010, 2011, 2013, 2014, 2015, 2016, 2017 и 2018 годах. Измеренные концентрации находились в диапазоне 0,005-0,269 мкг/л (или 5-269 нг/л), а пределы обнаружения соответствующего метода – в диапазоне 0,001-0,3 мкг/л (или 1-300 нг/л). Самая высокая измеренная концентрация в период после поэтапного прекращения использования метоксихлора во Франции (в 2006 году) составляла 0,269 мкг/л (или 269 нг/л) (в 2013 году). В грунтовых водах Франции метоксихлор был обнаружен в 30 из 118 563 проб, отобранных в 19 428 пунктах мониторинга⁹ в период 1990-2018 годов. Большинство этих пунктов входит в сеть наблюдения за качеством водопроводной воды. Метоксихлор, содержащийся в поддающихся количественному определению пробах, отобранных в 1998-2018 годах, обнаруживался по меньшей мере в одном пункте ежегодно, за исключением 2000, 2002, 2003, 2006-2009, 2015 годов. Измеренные концентрации находились в диапазоне 0,001-0,089 мкг/л (или 1-89 нг/л), а пределы обнаружения соответствующего метода – в диапазоне 0,00001-100 мкг/л (или 0,01-100 000 нг/л). Самая высокая концентрация (0,089 мкг/л, или 89 нг/л) была измерена в период после поэтапного прекращения использования метоксихлора в 2010 году.

42. Кроме того, по информации, представленной Канадой в соответствии с приложением Е (2019 год), метоксихлор был обнаружен в 16 из 1582 проб, отобранных из поверхностных водоемов в 2000-2015 годах, в концентрации, превышающей пределы обнаружения применявшегося метода. Содержание метоксихлора было измерено в одной или нескольких пробах поверхностных вод, отобранных в Канаде в 2001, 2002, 2007, 2008, 2009 и 2011 годах. Измеренные концентрации находились в диапазоне 0,027-7,9 нг/л, а пределы обнаружения соответствующего метода – в диапазоне 0,0916-7,9 нг/л. Самая высокая измеренная концентрация в период после поэтапного прекращения использования метоксихлора в Канаде (в 2006 году) составляла 5,25 нг/л (в 2009 году). Эти данные указывают на то, что метоксихлор по-прежнему обнаруживался в поверхностных водоемах Европы и Канады (и грунтовых водах Франции) спустя годы после того, как его использование было прекращено (в сентябре 2006 года в ЕС и в январе 2006 года в Канаде), что в определенной степени доказывает стойкость этого вещества в водной среде. Вместе с тем присутствие

⁷ С фактологическим бюллетенем РДВ по метоксихлору можно ознакомиться по следующей ссылке: https://circabc.europa.eu/webdav/CircaBC/env/wfd/Library/working_groups/priority_substances/2a%20-%20Sub-Group%20on%20Review%20of%20Priority%20Substances%202014%20start/Monitoring%20based%20exercise/Factsheets/Methoxychlor_draft%20Factsheet_annex%20monitoring%20report.pdf.

⁸ Ссылка на базу данных: <http://www.naiades.eaufrance.fr/acces-donnees/#/physicochimie>.

⁹ Ссылка на базу данных: <https://ades.eaufrance.fr/Recherche/Index/QualitometreAvance?g=933c15>.

метоксихлора в поверхностных водоемах Европы и Канады может также быть результатом его переноса на большие расстояния.

43. В одном из арктических озер были обнаружены три химических вещества – метоксихлор, эндосульфат и пентахлоранизол, – концентрация которых составляла 0,017-0,023 нг/л (Muir *et al.*, 1995b, цитируется по АМАР, 1998). В работе Gao *et al.* (2019) сообщается о мониторинге метоксихлора в поверхностном слое морской воды (от 33° с. ш. до 83° с. ш.) в регионе, охватывающем северную часть Тихого океана до Северного Ледовитого океана. Пробы отбирались в период с 12 июля по 23 сентября 2016 года и с 27 июля по 7 октября 2017 года. Концентрация метоксихлора в северной части Тихого океана была ниже ПОМ¹⁰ – 0,54 нг/л (среднее значение: (0,13 ± 0,13) нг/л; ПОМ: 0,01 нг/л), и в Чукотском море она также не превышала ПОМ – 0,38 нг/л (среднее значение: (0,15 ± 0,11) нг/л). Присутствие метоксихлора в водах одного из арктических озер и Северного Ледовитого океана в определенной мере свидетельствует о стойкости метоксихлора в морской и пресноводной средах. Этот вывод подтверждается результатами исследований в водоемах Европы и Канады, проводившихся спустя годы после поэтапного прекращения использования этого вещества. Вместе с тем присутствие метоксихлора в озерных и морских арктических водах может также быть результатом его переноса на большие расстояния.

44. В работе Pinto *et al.* (2016) сообщается об обнаружении метоксихлора в кернах осадочных пород из верховья лагуны Обидуш (Португалия). Образцы осадочных пород были отобраны в ноябре 2013 года. Концентрация метоксихлора, обнаруженного в кернах осадочных пород с глубины 16–40 см, составляла 21,8–89 нг/г св (Pinto, personal communication, September 2019). Поскольку скорость осадконакопления не известна, на сегодняшний день невозможно определить концентрацию этого вещества, обнаруженного на глубине более 14 см. Вместе с тем присутствие метоксихлора в кернах осадочных пород, отобранных с глубины более 14 см, в определенной мере свидетельствует о его использовании в значительных объемах в прошлом (до поэтапного прекращения его использования в ЕС в 2006 году) и о возможной стойкости этого вещества в некоторых отложениях в анаэробных условиях. Предполагается, что в осадочных отложениях на этой глубине (16–40 см) существуют анаэробные условия. Факт биоразложения в анаэробных условиях, установленный в ходе лабораторного исследования, о котором идет речь в работе Muir and Yarechewski (1984) (см. раздел «Биотическое разложение»), не подтверждается результатами полевого исследования, о котором сообщается в работе Pinto *et al.* (2016). Учитывая результаты исследования, приведенные в работе Pinto *et al.* (2016), вещество может быть стойким в анаэробной среде, существующей в некоторых отложениях.

45. В работе Duodu *et al.* (2017) сообщается об обнаружении метоксихлора в образцах осадочных отложений, отобранных в 2014–2015 годах в эстуарии реки Брисбен в Юго-Восточном Квинсленде в Австралии. Отбор образцов осадочных отложений производился в июне (зима), сентябре (весна), декабре (лето) 2014 года и мае (осень) 2015 года, то есть как в сухое, так и влажное время года. В общей сложности было выбрано 22 точки отбора образцов, расположенных на участке протяженностью 75 км в нижнем течении реки. В ходе лабораторных исследований метоксихлор был обнаружен в более чем 85% случайно отобранных образцов осадочных отложений (на глубине 0–3 см). Средние значения концентрации метоксихлора были сходными среди четырех физико-географических районов (а именно сельских, жилых, коммерческих и промышленных; среднее значение: (4,3 ± 0,2) нг/г; частота определения: 100%; ПОМ: 0,06–2,3 нг/г с относительным стандартным отклонением (ОСО) < 10%). Вполне вероятно, что измеренные концентрации являются заниженными по сравнению с действительными концентрациями метоксихлора, поскольку поглощение в старых отложениях будет более сильным, чем в пробе с добавкой определяемого вещества, составленной в целях извлечения в лаборатории. Эти данные свидетельствуют о продолжительном характере использования метоксихлора. В эстуарии реки Брисбен наблюдаются микроприливы и микроотливы, а приток пресной воды имеет ограниченный характер. Вследствие относительно низкого притока пресной воды мощные приливно-отливные течения являются основным механизмом перемешивания в эстуарии, что приводит к ресуспендированию мелких отложений. Данное исследование доказывает стойкость метоксихлора в осадочных отложениях в предположительно (как в случае этого исследования) аэробной среде (на глубине 0–3 см от поверхности реки). В Австралии использование единственного зарегистрированного продукта на основе метоксихлора было прекращено в середине 1987 года (информация Управления по пестицидам и ветеринарным препаратам Австралии)¹¹.

46. По информации, представленной Канадой в соответствии с приложением Е (2019 год), метоксихлор был обнаружен в 48 из 301 образца осадочных отложений из Великих озер (на глубине 0–15 см, однако большинство образцов было отобрано с поверхностных отложений) в период с мая 2013 года по сентябрь 2017 года. Средняя концентрация в этих 48 образцах составляла 3,7 нг/г (диапазон концентраций: 0,075–36 нг/г). Эти данные указывают на то, что в Канаде спустя годы после постепенного прекращения

¹⁰ Предел обнаружения метода (ПОМ).

¹¹ Данная информация взята из австралийского Закона о защите национальной окружающей среды (оценке загрязнения участков) 1999 года; доступно по следующей [ссылке](#).

использования метоксихлора (январь 2006 года) это вещество по-прежнему обнаруживается в осадочных отложениях, что свидетельствует о его стойкости в условиях, существующих в этой среде.

47. В работе Thiombane *et al.* (2018) сообщается об исследовании по определению уровня загрязнения ХОП в почвах городских и сельских районов в центральной и южной частях Италии. Пробы из верхнего горизонта почвы ($n = 148$; верхний горизонт на глубину 0-20 см) были отобраны в период с начала апреля по сентябрь 2016 года в городских и сельских районах в пределах 11 регионов в центральной и южной частях Италии. В каждом регионе были отобраны основные городские районы и ближайшие сельские районы (где большая часть земель отведена для ведения сельского хозяйства). Концентрация обнаруженного метоксихлора была в диапазоне от н/о до 53,23 нг/г (среднее значение: 3,64 нг/г) в городских районах и от н/о до 521,79 нг/г (среднее значение: 10,96 нг/г) в сельской местности (ПО: 0,025 нг/г). Согласно Thiombane *et al.* (2018), на метоксихлор приходится 12,17% всех ХОП, обнаруженных в почвах городских районов, что, по утверждению авторов, по-видимому, связано с его применением в последнее время (особенно в Апулии), несмотря на то, что это вещество запрещено в Европейском союзе с 2003 года для использования в средствах защиты растений, а в биоцидных препаратах – с 2006 года. Однако, судя по имеющейся информации, после сентября 2006 года в Италии не было случаев несанкционированного использования, подпадающих под исключение из общего запрета, то есть случаев использования метоксихлора (в качестве средства защиты растений или биоцидного препарата) в связи с особыми опасными обстоятельствами, которые не могут быть локализованы другими средствами, и при условии оповещения Европейской комиссии и других государств – членов ЕС о таком разрешении. Эти данные указывают на то, что в Европе, спустя годы после поэтапного прекращения использования метоксихлора, это вещество по-прежнему обнаруживается в почвах, что свидетельствует о его стойкости в некоторых почвах с аэробной средой. Вместе с тем присутствие метоксихлора в почвах Европы может также быть результатом его переноса на большие расстояния.

2.2.2.5 Сводная информация по стойкости

48. Данные моделирования (модель BIOWIN 2, 3 и 6) указывают на то, что метоксихлор, вероятнее всего, не способен к быстрому биоразложению и поэтому является потенциально стойким веществом. Отмечается, что имеющиеся исследования гидролиза указывают, по всей видимости, на пренебрежимо малые темпы гидролиза в окружающей среде. Хотя, как представляется, темпы фотолиза метоксихлора являются средними, ожидается, что фотолиз в водной среде не будет значительно способствовать процессу разложения, поскольку он происходит лишь в верхнем слое воды. Кроме того, метоксихлор может подвергаться фотолизу на поверхности почв, что подтверждается материалами исследований, в которых сообщается о фотолизе сухих пленок метоксихлора под воздействием солнечного света и о фоторазложении его структурного аналога (этоксихлора) в почве.

49. Период полуразложения метоксихлора в одном из двух образцов отложений с аэробной средой превышает критерий стойкости ($115,9 \pm 74,1$) суток в пруду и ($206 \pm 186,8$) суток в озере (период полуразложения > 6 месяцев; Muir and Yarechewski, 1984). В этом же исследовании сообщается, что метоксихлор разлагается быстрее в анаэробных условиях, в которых период полуразложения составляет менее 28 суток как в озерных, так и прудовых отложениях. Вместе с тем эти расчетные значения периода полуразложения могут быть весьма завышенными для метоксихлора, поскольку при их исчислении не учитывался метоксихлор, не извлеченный из осадочного материала. Стойкость метоксихлора в осадочных отложениях в аэробных и анаэробных условиях подтверждается данными мониторинга. Метоксихлор был обнаружен в образцах осадочных отложений, отобранных в Португалии, Австралии и Канаде спустя годы после того, как метоксихлор был запрещен в этих странах (Pinto *et al.*, 2016; Duodu *et al.*, 2017; информация, представленная Канадой в соответствии с приложением E, 2019 год). Результаты лабораторных исследований, проводившихся с использованием подхода с позиций весомости доказательств, основанного на научных фактах и данных, и данные мониторинга указывают на стойкость метоксихлора в отложениях в аэробной среде и его возможную стойкость в некоторых отложениях в анаэробной среде. Данные мониторинга свидетельствуют о том, что метоксихлор по-прежнему обнаруживается в поверхностных водоемах Европы и Канады, а также в грунтовых водах Франции спустя годы после того, как его производство было прекращено, что, соответственно, в некоторой степени служит доказательством стойкости этого вещества в воде. Данные мониторинга одного из арктических озер и поверхностного слоя морских вод в регионе, охватывающем северную часть Тихого океана до Северного Ледовитого океана, также указывают на то, что это вещество может быть стойким в поверхностных водах и компонентах морской водной среды. Согласно лабораторным исследованиям почв, период полуразложения составляет 7-210 суток (Chen, 2014; Wauchope *et al.*, 1992; Guth *et al.*, 1976). Вместе с тем вследствие ограниченности этих исследований сделать определенный вывод относительно стойкости метоксихлора в почве не представляется возможным. Метоксихлор был обнаружен в пробах почв, отобранных в Италии спустя годы после его запрета в ЕС (Thiombane *et al.*, 2018). Результаты лабораторных исследований, проводившихся с использованием подхода с позиций весомости доказательств, основанного на научных фактах и данных, и данные мониторинга указывают на возможную стойкость метоксихлора в некоторых почвах с аэробными условиями. Однако присутствие метоксихлора в поверхностных водах, морской воде и почве, о чем говорилось выше, также может быть результатом его переноса на большие расстояния.

2.2.3 Биоаккумуляция

2.2.3.1 Скрининговая информация, основанная на данных моделирования

50. Метоксиклор является сильно гидрофобным веществом с коэффициентом разделения $\log K_{ow}$, равным 5,08, полученным экспериментальным путем (Karickhoff *et al.*, 1979). Оценочное значение $\log K_{ow}$ для этого вещества составляет 5,67 (KOWWIN v1.68 (US EPA, 2012)), что согласуется с его экспериментальным значением. Экспериментальное и оценочное значения $\log K_{ow}$ указывают на возможность биоконцентрации метоксиклора в водных организмах ($\log K_{ow} > 5$).

51. Прогнозные значения ФБК и ФБА приведены в добавлении. Прогнозное значение ФБА (9001 л/кг), полученное с помощью метода Арно-Гоба (высшие трофические уровни), указывает на возможность биоаккумуляции метоксиклора в водных организмах (ФБА > 5000).

2.2.3.2 Исследования биоконцентрации и биоаккумуляции в водных организмах

52. Значения ФБК для метоксиклора варьируются в широких пределах среди водных видов, что обусловлено видовыми различиями в плане способности к метаболизму и экскреции метоксиклора (диапазон ФБК: 667-8300). Максимальное значение ФБК для метоксиклора (8300) было установлено в ходе лабораторных исследований с черным толстоголовом, представленных в работе Veith *et al.* (1979).

53. В работе Veith *et al.* (1979) сообщается о разработке метода оценки ФБК с помощью лабораторного эксперимента, в ходе которого черный толстоголов (*Pimephales promelas*; примерно в возрасте 6 месяцев) подвергался воздействию нелетальной дозы метоксиклора (в растворе ацетона) в системе непрерывного потока при температуре $(25 \pm 0,5)^\circ\text{C}$. Испытание проводилось с использованием воды из озера Верхнее. Среднеарифметическое значение pH составляло $7,49 \pm 0,15$. Содержание растворенного кислорода варьировалось в зависимости от числа рыб в аквариуме и поддерживалось на уровне более 5 мг/л. Рыб ежедневно кормили замороженной солоноводной креветкой. Измерения концентрации вещества в воде производились ежедневно (средняя доза/концентрация метоксиклора в воде: 3,5 мкг/л). В аквариумы с испытуемым веществом были помещены 30 толстоголовов (пять рыб в контрольный аквариум). Пять рыб были проанализированы спустя 2, 4, 8, 16, 24 и 32 суток воздействия метоксиклора. Точность аналитических методов изучалась путем определения коэффициента извлечения известного количества химического вещества в воде или ткани. Экспериментальные процедуры были скорректированы таким образом, чтобы было извлечено по крайней мере 90% добавленного вещества. Концентрации в воде и тканях не были скорректированы на степень извлечения при расчете факторов биоконцентрации. Значение фактора концентрации для стационарных условий было рассчитано на основе концентраций в рыбе и воде на 32-е сутки воздействия. В работе сообщается о том, что значение ФБК для метоксиклора составило 8300 единиц. Авторы не подтверждают достижение стационарного состояния на 32-е сутки. Значение ФБК могло быть выше 8300 единиц.

54. Авторы отметили, что на ранних этапах этого исследования наблюдалось эпизодическое икротетание и в целях снижения уровня возбуждения рыб использовались плитки для икротетания. В полной мере оценить достоверность данного исследования трудно из-за отсутствия некоторых сведений об эксперименте. Неясно, были ли соблюдены следующие критерии достоверности, установленные в РПИ ОЭСР 305: концентрация испытуемого вещества поддерживалась в пределах $\pm 20\%$ от средних значений, измеренных на этапе поглощения, а смертность рыбы как в контрольной группе, так и в рыбе, подвергшейся обработке, по окончании испытания составляла менее 10%. Кроме того, поскольку в этом испытании не предусматривался этап очистки, весьма вероятно, что значение ФБК для метоксиклора не было скорректировано на содержание липидов и рост. Вместе с тем полученное значение ФБК считается надежным с ограничениями, поскольку эксперимент был проведен в соответствии с ключевыми принципами РПИ ОЭСР 305, а тестирование метоксиклора проводилось в проточной системе при концентрации, не превышающей его растворимость в воде.

55. В Руководящих принципах проведения испытаний химических веществ ОЭСР (РПИ 305) описывается метод определения биоаккумуляции химического вещества в рыбе посредством воздействия корма или воды с добавлением испытуемого вещества на испытуемую рыбу. В валидационном исследовании, проводившемся в рамках межлабораторных сравнительных испытаний, оценивались результаты испытаний по определению воздействия рациона по описанной в РПИ ОЭСР 305 методике, полученные в восьми разных лабораториях (OECD, 2012a; OECD, 2013)¹². Исследования проводились на радужной форели (*Oncorhynchus mykiss*), а одна лаборатория провела дополнительные испытания на карпе (*Cyprinus carpio*) (OECD, 2012a). По итогам испытаний по определению воздействия рациона был произведен расчет значений ФБК для метоксиклора в следующем порядке: эквивалентная константа интенсивности поглощения метоксиклора из воды (k_1) оценивалась с использованием «наилучших» методов, определенных по итогам обзора 13 различных

¹² В Руководящих принципах ОЭСР (OECD, 2012) рассматриваются результаты восьми лабораторий (в том числе в Германии, Канаде, Норвегии, Соединенном Королевстве, США, Франции, Швейцарии, Японии).

существующих методов в литературе. Затем определенные в ходе межлабораторных испытаний кинетические значения ФБК были оценены как соотношение значения k_1 , исчисленного по семи различным методикам, к общей средней измеренной константе скорости очищения (k_2) или средней измеренной константе скорости очищения с поправкой на рост (k_{2g}). Исчисленные на основе значения k_{2g} оценочные значения ФБК для метоксихлора, определенные шестью лабораториями, составили 3335-5926 л/кг для радужной форели (среднее значение = 4421 л/кг) и 1006-2015 л/кг для карпа (среднее значение = 1537 л/кг; одна лаборатория) при суточной норме скормливания 3% от живого веса (OECD, 2012a). Среднее оценочное значение ФБК, нормализованное по липидам (содержание липидов: 5%) и с поправкой на рост, для радужной форели составляет 2941-6991 (за исключением данных из лаборатории 5, вызывающих некоторые сомнения), а для карпа – 667-1867 (Environment Agency, 2014). Оценочные значения ФБК, исчисленные с использованием нормы скормливания 1,5%, были ниже по сравнению с оценочными значениями, исчисленными с использованием нормы вскармливания 3% (без поправки на рост; OECD, 2013). По оценке, полученной в ходе межлабораторных сравнительных испытаний, средний фактор биоусиления метоксихлора, нормализованный по липидам и с поправкой на рост (ФБУ_{gL}), составил 0,14 при относительном стандартном отклонении 71% и при норме вскармливания 3% и 0,022 в одном из испытаний с использованием нормы вскармливания 1,5% (OECD, 2017). Отмечается, что ряд веществ, обладающих высокой биоаккумуляцией, проявляют ФБУ < 1, и такие результаты не указывают напрямую на отсутствие способности к биоусилению в естественных условиях¹³.

56. В работе Inoue *et al.* (2012) сообщается об испытаниях по определению воздействия рациона, проведенных в соответствии с РПИ ОЭСР 305. Карп был подвергнут воздействию добавленной в корм смеси метоксихлора, мускус-ксилена и о-терфенила, а также гексахлорбензола (вещество, выбранное для сравнения). Скорректированный по липидам и с поправкой на рост ФБУ для метоксихлора составил $0,034 \pm 0,001$. В статье также приводится измеренное в стационарных условиях значение нормализованного по липидам ФБК = 810 для метоксихлора, полученное из отчетов об испытаниях, проведенных в соответствии с японским Законом о контроле за химическими веществами.

57. В работе Renberg *et al.* (1985) сообщается об исследовании способности метоксихлора к биоконцентрации в организме двустворчатого моллюска *Mytilus edulis*. В ходе исследования продолжительностью 21 сутки использовалась система непрерывного потока. Известно, что при неблагоприятных условиях двустворчатые моллюски закрывают свои створки, что порой может привести к искажению результатов. В целях устранения этого недостатка в воду одновременно с метоксихлором был добавлен внутренний стандарт (пентахлорбензол). Несмотря на риск взаимодействующих эффектов, авторы заявили о том, что непредвиденные вариации в процессе поглощения могут быть компенсированы посредством установления соотношения концентраций испытуемого вещества и внутреннего стандарта в организмах (базовый подход). Двустворчатые моллюски были отобраны на глубине 1-3 м в Балтийском море в бухте Тварен и содержались в течение восьми месяцев при температуре 10°C. Из мидий размером приблизительно 3,5 см были отобраны 20 особей, которых распределили по двум стеклянным тарелкам и поместили в аквариум, использовавшийся для эксперимента. Исходный раствор испытуемого вещества, растворенного в ацетоне (степень чистоты: 100%), был смешан с солоноватой водой с использованием магнитной мешалки. Степень извлечения испытуемых веществ в ходе экспериментов и для воды, и для организмов составила более 85%. Мидий кормили одноклеточными зелеными водорослями. На 21-е сутки значение ФБК для метоксихлора, по наблюдениям, составляло 12 000. Стационарное состояние не было полностью достигнуто на конец 21-х суток, что дает основание предположить, что значение ФБК для *Mytilus edulis* могло быть даже выше. В ходе дополнительных статических испытаний, проводившихся через восемь суток, были получены значения ФБК, составляющие 8020 и 8400, вместе с тем стационарное состояние не было достигнуто за столь короткий период. В полной мере оценить достоверность данного исследования трудно из-за отсутствия некоторых сведений об эксперименте (например, параметры качества воды, температура). Учитывая надежность постановки эксперимента и тот факт, что испытания метоксихлора проводились в проточной системе при концентрации, не превышающей его растворимость в воде, полученные результаты могут указывать на то, что ФБК для *Mytilus edulis* составляет более 5000.

58. В работе Anderson and DeFoe (1980) сообщается о проведении эксперимента, в котором подвергали воздействию метоксихлора веснянок, ручейников, равноногих раков, брюхоногих моллюсков и сомоиков в проточной тест-системе с использованием нефилтрованной озерной воды в реальных естественных условиях (температура, pH, растворенный кислород и т. д.) в течение 28 суток. У брюхоногих моллюсков *Physa integra* среднее значение ФБК составило 6945 (диапазон: 5000-8570 в зависимости от испытуемой концентрации). Неясно, было ли достигнуто стационарное состояние в конце эксперимента (на 28-е сутки). Исследование было направлено на определение токсичности метоксихлора, а также биоаккумуляции, и хотя смертность среди *Physa integra* не наблюдалась, неясно, имели ли место сублетальные эффекты и, соответственно, была

¹³ См. дальнейшее обсуждение трудностей при интерпретации результатов ФБУ, полученных в ходе испытания по воздействию рациона на биоаккумуляцию, в Руководстве EAXB (ЕСНА, 2017), раздел R.11.4.1.2.3.

ли испытываемая концентрация слишком высокой. Поэтому значение ФБК, равное 6945, используется лишь в качестве вспомогательной информации.

59. Экологические последствия сочетания способности метоксихлора к биоаккумуляции и высокой токсичности (НУВВ не более 0,6 мг/кг вт/сутки (Aoyama *et al.*, 2012)) и высокой экотоксичности (КНЭ¹⁴ ниже 1,3 мкг/л (или 1300 нг/л) для рыб и беспозвоночных (Anderson and DeFoe, 1980; HSDB, 2009; US EPA, 2019) и ОК₅ = 0,37 мкг/л (или 370 нг/л) для пресноводных членистоногих (Maltby *et al.* (2005)) дают повод для беспокойства.

60. По сообщениям, метоксихлор был обнаружен в образцах биоты в Арктике (наземной, пернатой и морской; Vorkamp *et al.*, 2004; Savinov *et al.*, 2011) и Антарктике (в образцах морской биоты и молоке морских слонов; Filho *et al.*, 2009). Кроме того, метоксихлор был обнаружен в материнском молоке человека (Damgaard *et al.*, 2006).

2.2.3.3 Токсикокинетические исследования и исследования метаболизма

61. **Абсорбция.** Согласно исследованиям на млекопитающих (мышьях, крысах и козах), метоксихлор хорошо абсорбируется в желудочно-кишечном тракте и в меньшей степени в коже (ATSDR, 2002). Вместе с тем некоторые данные исследований на животных были получены при изучении жвачных животных, которые могут иметь ограниченное значение для людей и других нежвачных видов.

62. **Распределение.** Согласно исследованиям на животных (собаках, крысах, овцах и козах) (как сообщается в ATSDR, 2002), попавший в кровоток метоксихлор распределяется, по всей видимости, в большинстве тканей организма, причем самые высокие уровни обычно обнаруживаются в жировой ткани (вместе с тем уровень метоксихлора не повышается в течение весьма длительного времени после воздействия).

63. **Метаболизм.** Согласно исследованиям на млекопитающих (крысах, мышьях, козах) (как сообщается в ATSDR, 2002), метоксихлор быстро метаболизируется в печени и ни исходное вещество, ни его метаболиты, как правило, не накапливаются в жировой или другой ткани. Метаболизм метоксихлора достаточно хорошо изучен *in vitro* и *in vivo* у животных и в микросомах печени человека. Оба набора данных свидетельствуют о том, что метоксихлор подвергается деметилированию с образованием производных фенола, причем реакции дехлорирования и дегидрохлорирования протекают в меньшей степени.

64. **Выведение.** Согласно исследованиям на млекопитающих (крысах, мышьях, козах) (как сообщается в ATSDR, 2002), большая часть поглощенной дозы метоксихлора выводится с экскрементами за счет экскреции метаболитов с желчью. В меньшей степени это вещество выводится с мочой (приблизительно 10% общей введенной дозы, согласно исследованиям на мышьях). Метоксихлор и его метаболиты были обнаружены в молоке после перорального воздействия метоксихлора на животных в период лактации. Предполагается, что токсикокинетика метоксихлора в организме человека аналогична токсикокинетике метоксихлора, наблюдаемой в организме животных (ATSDR, 2002).

2.2.3.4 Заключение о биоаккумуляции

65. Согласно имеющимся исследованиям, значения ФБК для метоксихлора варьируются в широких пределах среди различных водных видов (диапазон ФБК: 667-8300). Лабораторные исследования указывают на то, что метоксихлор обладает способностью к биоаккумуляции в организме некоторых видов рыб со значениями ФБК > 5000. Вспомогательная информация по двусторчатым (ФБК = 12 000) и брюхоногим моллюскам (диапазон ФБК: 5000-8570) также указывает на способность к биоаккумуляции в организме водных беспозвоночных. Способность к биоаккумуляции подтверждается экспериментальными и оценочными значениями $\log K_{ow} > 5$, позволяющими предположить возможность биоаккумуляции метоксихлора в водных организмах. Способность метоксихлора к биоаккумуляции в сочетании с его высокой токсичностью и высокой экотоксичностью дает повод для беспокойства. Токсикокинетические и метаболические исследования позволяют предположить, что метоксихлор не накапливается в организме млекопитающих.

2.2.4 Способность к переносу в окружающей среде на большие расстояния

2.2.4.1 Обзор физико-химических свойств

66. Экспериментальное значение константы закона Генри составляет $2,06 \times 10^{-2}$ Па.м³/моль при температуре 25°C (US EPA, 2012), а оценочное значение давления паров метоксихлора составляет $5,56 \times 10^{-3}$ Па при температуре 25°C (модель EPI Suite, MPBPVP v1.43; US EPA, 2012); оба значения свидетельствуют о низкой летучести метоксихлора в атмосферу. Надежность прогнозируемого значения давления паров может считаться хорошей, поскольку оно находится в пределах области параметров модели, и в обучающей выборке имеются данные по аналогичным в структурном отношении соединениям. Вместе с тем, судя по концентрациям, обнаруженным в удаленных районах, метоксихлор подвержен атмосферному

переносу. Метоксиклор в парообразной фазе будет разлагаться в атмосфере преимущественно за счет реакции с образованными фотохимическим путем гидроксильными радикалами. Константа скорости для реакции метоксиклора в парообразной фазе с гидроксильными радикалами оценивается на уровне $5,4 \times 10^{-11} \text{ см}^3/(\text{молекула} \cdot \text{с})$ при температуре 25°C (модель AOPWIN v1.92; US EPA, 2012). По оценкам, период полураспада метоксиклора в воздухе составляет 2,4 часа или 0,2 суток, исходя из светового дня продолжительностью 12 часов и концентрации гидроксильных радикалов $1,5 \times 10^6 \text{ молекул/см}^3$ (модель AOPWIN v1.92; US EPA, 2012). Существует некоторая неопределенность, связанная с надежностью прогноза модели AOPWIN, поскольку, хотя характеристики вещества находятся в пределах области параметров модели, вещества, данные о свойствах которых входят в обучающую выборку модели, в структурном отношении отличаются от метоксиклора. Кроме того, в случае структурного аналога ДДТ было установлено, что модель AOPWIN завышает способность вступать в реакцию с гидроксильными радикалами крупных молекул. В случае ДДТ константа скорости 2-го порядка, рассчитанная с помощью модели AOPWIN v1.92, составляет $3,435 \times 10^{-12} \text{ см}^3/(\text{молекула} \cdot \text{с})$. В отличие от этого, в работе Liu *et al.* (2005) измеренное значение для ДДТ составляет $5 \times 10^{-13} \text{ см}^3/(\text{молекула} \cdot \text{с})$, которое в семь раз меньше значения, рассчитанного с помощью модели AOPWIN. Поскольку сорбированная фракция, по-видимому, устойчива к окислению в атмосфере, рассчитанные с помощью модели AOPWIN значения периода полураспада на основе реакции с гидроксильными радикалами, вероятнее всего, являются заниженными для периода полураспада в атмосферном воздухе.

67. По прогнозам на основе смоделированных оценок, часть метоксиклора в воздухе может сорбироваться взвешенными частицами, что может увеличить его время пребывания и повысить способность к переносу на большие расстояния. Смоделированные оценочные значения доли метоксиклора, поглощенного атмосферными частицами, составляют 0,5-22% (модель AEROWIN v1.00). Надежность смоделированного значения может считаться хорошей, поскольку исходные значения давления паров и $\log K_{oa}$ (использующиеся в модели AEROWIN) находятся в пределах области применимости соответствующих моделей (EPI Suite, MPBPVP v1.43 и KOAWIN v1.10). В работе Kelly *et al.* (2004) (цитируется по ATSDR, 2002) сообщается, что метоксиклор, предположительно, существует как в парообразной, так и во взвешенной фазе (в связанном со взвешенными частицами состоянии) и – в меньшей степени – в парообразной фазе в атмосфере. Время пребывания и рассеивания метоксиклора в воздухе является, следовательно, функцией размера частиц, скорости ветра и количества осадков (ATSDR, 2002).

68. Судя по данным мониторинга, большая часть метоксиклора в атмосфере может выноситься в процессе влажного или сухого осаждения, при этом время пребывания составляет менее одного месяца (Hoff *et al.*, 1992, цитируется по ATSDR, 2002). Однако рассеивание метоксиклора в атмосфере в широких масштабах, подтверждаемое фактами его обнаружения в снеге в канадской части Арктики, говорит о том, что метоксиклор может оставаться в воздухе в течение продолжительного периода времени (Welch *et al.*, 1991). Метоксиклор часто обнаруживался в дождевой воде (Strachan 1985, 1988, цитируется по ATSDR, 2002). В исследовании, проводившемся на протяжении шести лет (1986-1991 годы) в районе Великих озер, средняя концентрация метоксиклора в дождевой воде составляла 2,4 нг/л (Chan *et al.*, 1994, цитируется по ATSDR, 2002). Эти данные свидетельствуют о том, что процессы влажного осаждения значительно способствуют выносу метоксиклора из атмосферы. Однако показатели влажного осаждения метоксиклора будут зависеть от количества осадков и варьироваться год от года. Вынос метоксиклора из атмосферного воздуха также будет происходить в процессе сухого осаждения под действием силы тяжести (ATSDR, 2002). В районе Великих озер показатели сухого осаждения, по оценкам, в 1,5-5,0 раза превышают показатели влажного осаждения (Eisenreich *et al.*, 1981, цитируется по ATSDR, 2002). В одном из арктических озер были обнаружены такие ХОП, как эндосульфат, метоксиклор и пентахлоранализол. В работе Muir *et al.* (1995b; цитируется по AMAP, 1998) сообщается об обнаружении всех этих трех соединений в сходных концентрациях (0,017-0,023 нг/л) в воде озера Питер (крупное олиготрофное озеро вблизи селения Ранкин-Инлет (Северо-Западные территории)). Присутствие этих соединений согласуется с их присутствием в арктическом воздухе, о чем сообщалось в 1997 году (Barrie *et al.*, 1997, цитируется по AMAP, 1998).

69. Предполагается, что в случае высвобождения в почву перенос неразложившегося и связанного с частицами почвы метоксиклора возможен из верхних горизонтов в результате ветровой эрозии.

2.2.4.2 Прогнозы по моделям в отношении переноса на большие расстояния

70. Оценка общей стойкости (P_{ov}) и потенциал метоксиклора к переносу на большие расстояния (ППБР) производились с помощью Инструмента скрининга общей стойкости и способности к переносу на большие расстояния ОЭСР (Wegmann *et al.*, 2009; см. дополнительные сведения в добавлении). Полученные для метоксиклора результаты свидетельствуют о его низком ППБР: характерное расстояние переноса (ХРП) – 498 км; P_{ov} – 303 суток; эффективность переноса из атмосферного воздуха на поверхность среды – 0,02%. Вместе с тем P_{ov} метоксиклора (303 суток) выше P_{ov} α -НСН (195 суток). Результаты этого моделирования связаны с неопределенностью исходных параметров. В работах Muir *et al.* (2004) и Hoferkamp *et al.* (2010) высказано предположение о том, что присутствие метоксиклора в Арктике может объясняться атмосферным переносом в газообразной фазе или с пылью в периоды, когда не происходит вымывание дождем, и более

низкими темпами фоторазложения по сравнению с прогнозными значениями при стандартных допущениях ввиду переноса в периоды снижения активности фотолитических процессов. В работе Muir *et al.* (2004) отмечается, что в Инструменте скрининга общей стойкости и способности к переносу на большие расстояния ОЭСР и других аналогичных моделях предполагается, что осаждение происходит непрерывно при низких темпах, что не соответствует условиям, встречающимся во всех регионах во все времена года.

71. Экспериментальные значения $\log K_{ow}$ (5,08), $\log K_{oa}$ (10,48) и $\log K_{aw}$ (-5,081) для метоксихлора свидетельствуют о высокой способности достигать арктического региона и накапливаться в пищевой цепи человека в соответствии с критериями, упоминаемыми в работе Brown and Wania (2008). Так, область значений высокого потенциала загрязнения и биоаккумуляции в Арктике, избранная в исследовании Brown and Wania (2008), охватывает следующие критерии: $\log K_{ow} \geq 3,5$; $\log K_{oa} \geq 6$; $0,5 \geq \log K_{aw} \geq -7$; $\log K_{aw} \leq -1,78 \times \log K_{oa} + 14,56$.

2.2.4.3 Подтверждение, основанное на измерениях, произведенных в отдаленных районах

72. Мониторинговые исследования и данные измерений в пробах из окружающей среды и образцах водной биоты из отдаленных районов явно указывают на способность метоксихлора к переносу на большие расстояния.

73. Метоксихлор также был обнаружен в различных средах в Арктике, в том числе в воздухе в регионе от северной части Тихого океана до Северного Ледовитого океана в 2016-2017 годах (диапазон концентраций: 0,02-0,42 нг/м³ (среднее значение: $0,08 \pm 0,10$ нг/м³; Gao *et al.*, 2019), «буром» снеге, отобранном в мае 1988 года (0,234 нг/л; Welch *et al.*, 1991), ледяном керне из скважины, пробуренной в 1998 году в ледяной шапке на архипелаге Шпицберген в норвежской части Арктики (максимальная концентрация 4,7 нг/л, относящаяся к началу 1980-х годов; Hermanson *et al.*, 2005), одном из арктических озер (совместная концентрация метоксихлора, эндосульфана и пентахлоранизола: 0,017-0,023 нг/л; Muir *et al.*, 1995b, цитируется по АМАР, 1998), образцах наземной, пернатой и морской биоты (концентрации от н/о¹⁵ до 86 нг/г липидной массы (лм) в 1999-2005 годах (Vorkamp *et al.*, 2004; Savinov *et al.*, 2011; см. подробнее в разделе 2.3 «Воздействие») и растениях (концентрации в камнеломке в диапазоне 0,1-1,0 нг/г (св); France *et al.*, 1998, цитируется по АМАР, 1998). Метоксихлор также был обнаружен в пробах, взятых из организма тюленей на Антарктическом полуострове и Южных Шетландских островах в летний период 2013-2014 годов в южном полушарии (концентрации в диапазоне 7,97-40,13 нг/г лм; Vergara *et al.*, 2019). Присутствие метоксихлора в местах, удаленных от известных точечных источников, таких как Арктика и Антарктика, указывает на его способность к переносу на большие расстояния.

74. Имеющиеся данные мониторинга из мест, удаленных от известных точечных источников, таких как Арктика и Антарктика, свидетельствуют о его переносе в окружающей среде на большие расстояния с переходом в принимающую среду, в том числе в биоту (Vorkamp *et al.*, 2004; Savinov *et al.*, 2011; Filho *et al.*, 2009; Vergara *et al.*, 2019). В частности, метоксихлор был обнаружен в ледяных кернах на Шпицбергене, при чем максимальные концентрации были зафиксированы в период 1979-1992 годов (Hermanson *et al.*, 2005; Ruggirello *et al.*, 2010). Измеренные уровни в ледяных кернах отражают динамику изменения объемов использования в более низких широтах, что также подтверждает, что источником метоксихлора в этом отдаленном регионе является перенос на большие расстояния (более подробные данные мониторинга см. в разделе 2.3.1).

2.2.4.4 Сводная информация о переносе в окружающей среде на большие расстояния

75. Хотя прогнозы по моделям свидетельствуют о низком потенциале переноса на большие расстояния, данные мониторинга указывают на наличие переноса метоксихлора в удаленные районы (Арктику и Антарктику). Присутствие метоксихлора в удаленных районах может объясняться атмосферным переносом в газообразной фазе или со взвешенными частицами в сухие периоды и периоды снижения активности фотолитических процессов (Muir *et al.*, 2004; Hoferkamp *et al.*, 2010). Кроме того, учитывая, что совокупная концентрация метоксихлора, эндосульфана и пентахлоранизола в одном из арктических озер составляет 0,017-0,023 нг/л (Muir *et al.*, 1995b, цитируется по АМАР, 1998), и измеренные уровни в поверхностном слое вод Северного Ледовитого океана и Чукотского моря (концентрации в диапазоне < ПОМ-0,38 нг/л (среднее значение: $0,15 \pm 0,11$ нг/л); Gao *et al.*, 2019), также существует возможность переноса на большие расстояния с водой и океаническими течениями. Учитывая отсутствие известных местных или региональных источников, обнаружение метоксихлора в пробах из окружающей среды и образцах водной биоты из Арктики и Антарктики является результатом переноса метоксихлора в окружающей среде на большие расстояния.

¹⁵ Не обнаружено (н/о).

2.3 Воздействие

2.3.1 Данные мониторинга окружающей среды

2.3.1.1 Мониторинг в удаленных районах (вдали от точечных источников)

76. Метоксиклор был обнаружен в различных средах в Арктике (в воздухе, снеге, ледяных кернах, водах озер и морей, образцах биоты (наземной, пернатой и морской)) и Антарктике (в образцах морской биоты).

77. В работе Hung *et al.* (2005) сообщается о мониторинге метоксиклора на двух участках канадской части Арктики (Тагиш, Юкон и Кейп-Дорсет, Нунавут) и одном участке российской части Арктики (остров Дунай-Арыта) в 1993-1995 годах. Недельные пробы воздуха отбирались с помощью воздухозаборника повышенного объема, обеспечивающего единовременный отбор воздуха за семь суток; в общей сложности отбирались приблизительно 52 пробы в год. Воздух из каждой пробы пропусклся через стекловолоконный фильтр (СВФ), а соответствующие фракции взвешенных частиц и паров собирались на двух пробках из пенополиуретана (ППУ). Каждые четыре недели отбирались холостые пробы путем обработки ППУ и фильтров единообразным способом, но в отсутствие воздушного потока, с тем чтобы определить метод для установления пределов обнаружения. Отбор проб воздуха производился еженедельно. Значения концентрации воздуха приведены без поправки на холостое определение и степень извлечения. Годовые (среднеарифметические) концентрации метоксиклора, представляющие собой суммарное количество этого вещества, собранного на фильтрах и пробках, на трех участках в Арктике составляли 0,12-0,41 пг/м³. В исследовании Halsall *et al.* (1998) (цитируется по Hung *et al.*, 2005) было установлено, что концентрации хлорорганических (ХО) соединений были аналогичными на всех участках, что указывает на однородность загрязнения воздуха в Арктике. Концентрации метоксиклора в арктическом воздухе были выше концентраций такого СОЗ, как эндрин, обнаруженного на этих же участках и в это же время (годовые среднеарифметические концентрации: 0,15-0,29 пг/м³; до включения эндрина в Стокгольмскую конвенцию в 2001 году). В работе Gao *et al.* (2019) сообщается о мониторинге метоксиклора в атмосфере (от 61° с. ш. до 31° с. ш.) в регионе, охватывающем северную часть Тихого океана до Северного Ледовитого океана. Пробы отбирались в период с 12 июля по 23 сентября 2016 года и с 27 июля по 7 октября 2017 года. Среди трех контролируемых инсектицидов самым распространенным в атмосфере был метоксиклор; его концентрация составляла 0,02-0,42 нг/м³ (среднее значение: (0,08 ± 0,10) нг/м³). Эти данные идут вразрез с представленными в работе Su *et al.* (2008) (цитируется по Gao *et al.*, 2019) результатами исследования, в ходе которого это вещество не было обнаружено в арктической атмосфере. Исходя из коэффициента летучести метоксиклора в системе морская вода – атмосфера ($4,52 \times 10^{-3} - 3,57 \times 10^{-2}$), в работе Gao *et al.* (2019) сделан вывод о том, что концентрация метоксиклора в атмосфере выше, чем в морской воде.

78. Метоксиклор также был обнаружен в «буром» снеге в канадской части Арктики: его концентрация (суммарная концентрация метоксиклора в талом снеге и соответствующих отфильтрованных частицах) в мае 1988 года составляла 0,234 нг/л (Welch *et al.*, 1991).

79. Концентрация метоксиклора, обнаруженного в ледяных шапках российской части Арктики, составляла 72-2100 нг/л (ПОМ: 1 нг/л; Boyd-Boland *et al.*, 1996). Однако точная дата отбора образцов неизвестна. Кроме того, описание подготовки образцов носит ограниченный характер, и, возможно, приведенные уровни касаются периода, продолжительностью несколько лет или десятилетий (Hoferkamp *et al.*, 2010). В 1998 году был проведен анализ загрязнителей в ледовом керне из скважины, пробуренной на ледяной шапке Остфонна на Шпицбергене (Норвегия), и верхние 70 м льда соответствовали периоду с 1906 (±5) по 1998 год (Hermanson *et al.*, 2005). Метоксиклор был обнаружен в частях керна, относящихся к началу 1950-х годов, и было установлено, что в последующие годы концентрации росли, а пиковая концентрация 4,7 нг/л была достигнута в начале 1980-х годов, что, как предполагается, соответствует периоду максимального использования метоксиклора во всем мире. Представляется, что обнаруженные в керне уровни в целом соответствуют объемам применения в более низких широтах, что служит доказательством переноса на большие расстояния, основанным на поддающихся измерению данных. В работе Ruggirello *et al.* (2010) сообщается об отборе ледяного керна из пробуренной в апреле 2005 года скважины (глубиной 125 м) на леднике Холтедалфонна на Шпицбергене (Норвегия) в целях количественной оценки поступления пестицидов. Метоксиклор был обнаружен во всех анализируемых сегментах ледяного керна начиная с 1953-1962 годов. Рост потока поступления до пикового уровня (19,6 пг/см²/год) был зафиксирован в сегменте керна, относящемся к периоду 1971-1980 годов, который в целом уменьшался к поверхностному слою (10,7 пг/см²/год; ПОМ = 33 пг/л, что эквивалентно примерно 1,7 пг/см²/год). Авторы сравнили нагрузки и пиковые значения потока в месте отбора керна на леднике Холтедалфонна (пиковый поток приходился на 1971-1980 годы) с аналогичными показателями для керна на леднике Остфонна (пиковый поток приходился на 1986 год) и отметили, что нагрузка в месте отбора керна на леднике Остфонна была примерно в 10 раз выше.

80. В 2016-2017 годах метоксиклор был обнаружен в поверхностном слое вод Северного Ледовитого океана и Чукотского моря (концентрации в диапазоне < ПОМ–0,38 нг/л (среднее значение: (0,15 ± 0,11) нг/л); ПОМ: 0,01 нг/л; Gao *et al.*, 2019; дополнительные сведения см. в разделе 2.2.2.4 «Данные мониторинга»).

81. По метоксихлору имеются данные измерений в образцах биоты на различных трофических уровнях. Вещество было обнаружено в мышечной ткани, печени, подкожном жире или почках различных наземных видов (заяц, овца, карибу, овцебык), морских беспозвоночных (обыкновенный краб-стригун, креветка, исландский гребешок) и рыб (арктический голец, атлантическая треска, атлантический лосось, полосатая зубатка, мойва, керчак), морских птиц (толстоклювая кайра) и морских млекопитающих (кольчатая нерпа, гренландский тюлень, белуха, малый полосатик, нарвал) из Гренландии в 1998-2001 годах (Vorkamp *et al.*, 2004), в кольчатой нерпе из российской части Арктики в 2001-2005 годах (Savinov *et al.*, 2011) и морских слонах из Антарктики в 1999-2000 годах (Filho *et al.*, 2009). Концентрация метоксихлора в биоте из Гренландии была в диапазоне от н/о до 86 нг/г лм (Vorkamp *et al.*, 2004). Самые высокие концентрации метоксихлора наблюдались в образцах следующих тканей видов, отобранных в Гренландии: печени обыкновенного краба-стригуна (от 1,7 до 86 нг/г лм), мышечной ткани толстоклювой кайры (от н/о до 37 нг/г лм), мышечной ткани атлантической трески (от н/о до 33 нг/г лм), мышечной ткани креветки и печени нарвала (от н/о до 32 нг/г лм), подкожном жире овцебыка (от н/о до 25 нг/г лм), печени керчака (от н/о до 22 нг/г лм), мышечной ткани арктического гольца (от н/о до 16 нг/г лм), мышечной ткани полосатой зубатки (от 1 до 15 нг/г лм) и мышечной ткани малого полосатика (от н/о до 12 нг/г лм) (Vorkamp *et al.*, 2004). В российской части Арктики метоксихлор был обнаружен в подкожном жире взрослых особей кольчатых нерп, у которых были взяты пробы в одном из трех пунктов отбора (Кандалакшская губа, Белое море), в концентрации от < 0,05 до 8,36 нг/г лм в 2001-2005 годах (ПОМ = 0,05 нг/г лм; Savinov *et al.*, 2011). В исследовании Vorkamp *et al.* (2004) приводятся аналогичные значения концентрации в подкожном жире кольчатых нерп, у которых были взяты пробы в районе Иллоккортоормиута в Гренландии (н/о-7,8 нг/г лм). В более низкой концентрации метоксихлор был обнаружен в подкожном жире кольчатых нерп, у которых были взяты пробы в районе Кекертарсуака в Гренландии (н/о-2,8 нг/г лм; Vorkamp *et al.* (2004).

82. Содержание метоксихлора также было измерено в организме детенышей морских слонов (*Mirounga leonina*) на острове Мордвинова в Антарктике в летний период 1999-2000 годов в южном полушарии (Filho *et al.*, 2009). Средние концентрации метоксихлора в пробах, взятых у семи пар, состоящих из самок южного морского слона и их детенышей, составляли $(2,91 \pm 1,17)$ нг/г липидной массы в подкожном жире самок; $(1,79 \pm 0,32)$ нг/г липидной массы в молоке; и $(1,86 \pm 0,40)$ нг/г липидной массы в подкожном жире детенышей. Средние концентрации метоксихлора в подкожном жире самок/детенышей и молоке были выше обнаруженных концентраций таких СОЗ, как гексахлорбутадиен (0,38-0,43 нг/г липидной массы) и α -НСН (0,21-0,39 нг/г липидной массы) до их включения в Стокгольмскую конвенцию. Авторы пришли к выводу о том, что метоксихлор как загрязнитель в Антарктике может отражать загрязнение в результате потенциального использования в период отбора проб или использования в прошлом в сельскохозяйственных целях в южном полушарии. Поскольку морские слоны являются обитателями Антарктики (то есть не мигрирующими видами), наличие метоксихлора в тканях самок и детенышей свидетельствует о его переносе на большие расстояния от источников, расположенных за пределами Антарктики, где использование этих инсектицидов все еще могло иметь место в период отбора проб в рамках этого исследования (1999-2000 годы).

83. В работе Vergara *et al.* (2019) проанализированы данные о содержании метоксихлора в подкожном жире взрослых особей тюленей (южных морских слонов, кergеленских морских котиков, тюленей Уэдделла, морских леопардов и тюленей-крабоедов), у которых были отобраны пробы в двух пунктах на Антарктическом полуострове. Отбор проб проводился в летний период 2013–2014 годов в южном полушарии. Средние концентрации метоксихлора составляли 7,97-40,13 нг/г лм (ПО = 1,49 нг/г и ПКО = 4,97 нг/г) в подкожном жире всех пяти видов обитающих в Антарктике тюленей, у которых были отобраны пробы на станции имени Габриэля Гонсалеса Виделы. Средняя концентрация метоксихлора, обнаруженного в подкожном жире одного из трех видов, у которых были отобраны пробы на полевой станции, расположенной на мысе Ширрефф, составляла 21,29 нг/г лм. Средняя концентрация метоксихлора, обнаруженного в рамках этого исследования в организме южных морских слонов (27,94 нг/г лм), выше средней концентрации, обнаруженной в организме морских слонов, у которых были отобраны пробы на острове Мордвинова в ходе исследования, проводившегося Filho *et al.* (2009) в летний период 1999-2000 годов в южном полушарии ($(2,91 \pm 1,17)$ нг/г липидной массы в подкожном жире самок).

84. В работе France *et al.* (1998) (цитируется по AMAP, 1998) сообщается об обнаружении широко использовавшихся ХОП, таких как тетра- и пентахлорфенол (в качестве анизолов), эндосульфат, метоксихлор, трифлуралин и триаллат, в лишайниках и камнеломке на острове Элсмир (Канада). Концентрация этих пестицидов в камнеломке составляла 0,1-1,0 нг/г (св), что аналогично концентрации других отдельных ХОС, таких как дильдрин и изомеры хлордана (до их включения в Стокгольмскую конвенцию в 2001 году) (France *et al.*, 1998, цитируется по AMAP, 1998).

2.3.1.2 Мониторинг в сельских и городских районах

85. В 1974 году метоксихлор в концентрации 254 нг/м³ был обнаружен в пробах воздуха, отобранных на заводе по производству пестицидов в Южной Флориде (USA; WHO (2004) и HSDB (2009)). В ходе

обследования (проводившегося в 1987, 1988 и 1989 годах) по определению содержания пестицидов в воздухе двух городов в Соединенных Штатах было установлено, что средние концентрации метоксихлора в пробах воздуха, отобранных в помещениях, на открытой местности и в зоне дыхания в Джексонвилле (Флорида), составляли 200-300, 0-100 и 100-600 пг/м³ соответственно (EPA, 1990е, цитируется по ATSDR, 2002). Содержание метоксихлора в таких пробах воздуха в Спрингфилде (Массачусетс) было ниже уровня обнаружения (приблизительно 36 пг/м³). Количественный анализ проб окружающего воздуха (на основе данных измерений в 301 пробе, отобранной в двух пунктах в Соединенных Штатах) показал, что содержание метоксихлора в атмосфере составляло от н/о до 7000 пг/м³ (Kelly *et al.*, 1994, цитируется по ATSDR, 2002). В Канаде среднегодовое содержание метоксихлора в воздухе в период 1988-1989 годов составляло 1,7 пг/м³ (Hoff *et al.*, 1992, цитируется по ATSDR, 2002). Содержание метоксихлора, как правило, выше в периоды борьбы с насекомыми (до 27 пг/м³), тогда как в периоды неиспользования его содержание обычно ниже предела обнаружения (0,04-0,1 пг/м³) (ATSDR, 2002). В работе Sofuoglu *et al.* (2004) приводятся данные о содержании ХОП в пробах воздуха, отобранных в мае 2003 года в Измире (Турция). Концентрация метоксихлора в воздухе (приведенная в виде суммы содержания на частицах и в газообразной фазе) составляла 43-990 пг/м³ (среднее значение: (220 ± 255) пг/м³; $n = 20$; частота обнаружения = 100%; степень извлечения метоксихлора $\geq 110 \pm 8$).

86. В работе Adu-Kumi *et al.* (2012) сообщается об измерении содержания метоксихлора в пробах воздуха жилой зоны в городах (среднее значение: 0,8 пг/м³; $n = 2$) и пригородах (диапазон: 0,83-13,25 пг/м³; среднее значение: 3,88 пг/м³; $n = 5$), отобранных в Гане. Отбор проб воздуха производился в январе-декабре 2008 года. Степень извлечения суррогатного стандарта составляла более 76% для всех проб. Данные приведены без поправки на степень извлечения. В работе Guida *et al.* (2018) сообщается об измерении содержания метоксихлора в пробах атмосферного воздуха, отобранных в горных районах Бразилии на высоте 2000 метров над уровнем моря. Пробы воздуха отбирались с сентября 2013 года по октябрь 2015 года в двух национальных парках в юго-восточной части Бразилии, где обитают сотни исчезающих видов и многие эндемичные виды. Согласно применявшейся методике, степень извлечения метоксихлора в среднем составляла 91,08%. Средняя концентрация метоксихлора на двух участках составляла (9 ± 17) и (19 ± 40) пг/м³. Минимальные и максимальные значения были в диапазоне от н/о до 115 пг/м³ (ПО = 58 пг/м³). Авторы отмечают, что замеры метоксихлора на каждом участке проводились лишь в течение двух периодов отбора проб, продолжительность которых составляла менее половины продолжительности всех периодов отбора проб. По сообщению авторов, на местности, окружающей один из национальных парков, ведется активная сельскохозяйственная деятельность, что может служить объяснением уровней концентрации, обнаруженных в месте отбора проб. Следует отметить, что метоксихлор был обнаружен в холостых пробах (обнаружен в концентрации выше ПО только в одной из них). Кроме того, приведенные значения концентрации в пробах были скорректированы с учетом холостых проб в каждой аналитической партии.

87. Данные о продуктах разложения метоксихлора и их содержании в воздухе отсутствуют (ATSDR, 2002).

88. В работе Strachan and Huneault (1979) сообщается о содержании метоксихлора в пробах снега, отобранных в феврале 1976 года, и пробах дождевой воды, отобранных в семи пунктах в период с мая по ноябрь 1976 года в районе Великих озер со стороны Канады. Медианные концентрации метоксихлора, измеренные в пробах дождевой воды и снега, составляли 1,6-13,1 нг/л ($n = 50$ проб) и 0,1-5,8 нг/л ($n = 34$ пробы) соответственно. Эти значения иногда были выше показателей для других ХОП, таких как ДДТ, линдан и дильдрин, особенно в дождевой воде. По мнению авторов, присутствие метоксихлора в дождевой воде в значительном количестве является отражением текущего применения этого вещества в период проведения исследования, а не его применения в прошлом. В исследовании, проводившемся на протяжении шести лет (1986-1991 годы) в районе Великих озер, средняя концентрация метоксихлора в дождевой воде составляла 2,4 нг/л (Chan *et al.*, 1994, цитируется по ATSDR, 2002).

89. Хотя только в одной из 71 пробы грунтовых вод, отобранных в сельских районах Соединенных Штатов, концентрация метоксихлора составляла порядка 0,09 мкг/л (или 90 нг/л), метоксихлор в концентрации до 50 мкг/л (или 50 000 нг/л) был обнаружен как в поверхностных, так и грунтовых водах вблизи сельскохозяйственных районов, где он применялся до того, как его использование было прекращено в Соединенных Штатах в 2000 году (US EPA, 1987). Согласно Helou *et al.* (2019), метоксихлор в поддающихся измерению концентрациях (диапазон концентраций: н/о-4,7 нг/л; среднее значение: 1,8 нг/л; $n = 4$; отбор проб производился в 2011-2012 годах) был обнаружен в выборочных пробах, отобранных в русле реки Литани (Ливан). В этом же исследовании сообщается об обнаружении метоксихлора в выборочных пробах из реки Оронт ($n = 6$) в концентрации ниже предела измерений.

90. В работе Zeng *et al.* (2018) сообщается об обнаружении метоксихлора в поверхностных водах (водохранилищах, прудах и ручье) в районе Циншитайского водохранилища в юго-западной части Китая в 2014-2016 годах. Концентрация метоксихлора в пробах воды ($n = 283$; 22 точки отбора) находилась в диапазоне от н/о до 13,90 нг/л, ее среднее значение в водохранилищах, прудах и ручьях составляло 2,25-2,37 нг/л, а степень обнаружения вещества $\geq 88,57\%$ (ПОМ для ХОП: 0,02-2,03 нг/л).

91. В работе Affum *et al.* (2018) сообщается об измерениях концентрации пестицидов в поверхностных водных источниках, расположенных в сельскохозяйственных районах в пределах водосборной площади, занятой главным образом под выращивание какао, в бассейне реки Анкобра в Западном регионе Ганы. Отбор проб был начат через месяц после опрыскивания деревьев какао пестицидами и проводился в августе-октябре 2016 года. Метоксиклор был обнаружен в 54% ($n = 6$) проб поверхностных вод в концентрации в диапазоне от н/о до 0,020 мкг/л (или 20 нг/л) (степень извлечения: 70%; ПО: 0,010 мкг/л (или 10 нг/л); Affum personal communication, June 2020). В работе Basheer *et al.* (2002) сообщается об измерении содержания метоксиклора в пробах из поверхностного слоя прибрежных морских вод, отобранных в 2002 году в Джохорском проливе на участке между Сингапуром и Малайским полуостровом. Концентрация метоксиклора в морской воде составляла 0,053-0,616 мкг/л (или 53-616 нг/л) (ПО: 0,041 мкг/л (или 41 нг/л); степень извлечения метоксиклора: $\geq (92,59 \pm 8,14)\%$). Авторы упоминают о том, что на момент проведения замеров в Сингапуре все еще осуществлялась определенная сельскохозяйственная деятельность в минимальных масштабах.

92. Австрия подтвердила, что измеренные суммарные параметры содержания 4,4-метоксиклора (п,п'-метоксиклора) и 2,4-метоксиклора (о,п'-метоксиклора) в пробах поверхностных ($n = 9$) или грунтовых ($n = 13$) вод, отобранных в Нижней Австрии в 2014 и 2018 годах, были ниже предела обнаружения. Эти замеры были проведены после введения в Австрии запрета в 1993 году (приложение Е, 2019 год). Аналогичным образом, 4,4-метоксиклор (п,п'-метоксиклор) и 2,4-метоксиклор (о,п'-метоксиклор) не были обнаружены в девяти из девяти проб грунтовых вод, отобранных в Австрии в 2018 году. Кроме того, Австрия указала, что суммарный параметр содержания метоксиклора (как определено выше) в твердых отходах не был обнаружен в 15 из 15 проб, отобранных в 2016 и 2018 годах.

93. Метоксиклор не был обнаружен в грунтовых водах, пробы которых были отобраны на свалках отходов. Результаты анализа данных мониторинга грунтовых вод, отобранных на 479 свалках отходов, расположенных на всей территории Соединенных Штатов, указывают на то, что метоксиклор был обнаружен в грунтовых водах на 14 (3%) свалках (Plumb, 1991). По информации, приведенной в работе Helou *et al.* (2019), пробы метоксиклора были отобраны в 2012 году в бассейне реки Хасбани в Ливане (среднее значение: 0,88 нг/л; диапазон: н/о-3,4 нг/л; $n = 11$), а концентрация метоксиклора в пробах грунтовых вод, отобранных в 15 точках в мухафазе Аккар в Северном Ливане, была в диапазоне от н/о до 250 нг/л (среднее значение: 57 нг/л; $n = 30$; пробы отобраны в 2015 году). По данным, приведенным в работе Affum *et al.* (2018), метоксиклор был обнаружен в 64% ($n = 7$) проб грунтовых вод, отобранных в бассейне реки Анкобра (Гана), в концентрации, равной ПО, составляющему 0,010 мкг/л (или 10 нг/л) (пробы были отобраны в августе-октябре 2016 года; Affum personal communication, June 2020).

94. В работе Abong'o *et al.* (2015) сообщается об обнаружении метоксиклора в пробах почв (пахотные горизонты 0-30 см), отобранных на шести фермах в пределах водосборной площади реки Найандо, впадающей в озеро Виктория в Кении. Пробы почв отбирались в течение двухлетнего периода 2005-2006 годов. Установлено, что из всех измеренных пестицидов концентрация метоксиклора была самой высокой ($138,970 \pm 1,517$) мкг/кг почвы, или ($138\,970 \pm 1517$) нг/кг). По утверждению авторов, метоксиклор широко использовался в Кении во время отбора проб. В работе Bolor *et al.* (2018) сообщается об обнаружении метоксиклора в пробах грунтовых вод и почв из верхнего горизонта (на глубине 0-30 см), отобранных вблизи ферм в Кумаси (Гана). Пробы были отобраны в сентябре 2014 года. Метоксиклор был обнаружен в грунтовых водах в трех из пяти точек и в пробах почв, отобранных на всех пяти точках, где его средняя концентрация составляла 1,53-8,87 мкг/кг (или 1530-8870 нг/кг) и 2,61-58,30 мкг/кг (или 2610-58 300 нг/кг), соответственно (ПО = 10 нг/кг и степень извлечения = 101,73% (Boadi personal communication, April 2020)). По данным мониторинга сельскохозяйственных почв в Беларуси, полученным после введения запрета в 1999 году, концентрация метоксиклора, обнаруженного в пробах почв, отобранных в 2007, 2008 и 2011 годах, в большинстве случаев была ниже предела обнаружения (приложение Е, 2019 год). Данные о применении метоксиклора на полях, где были отобраны пробы почв, отсутствуют.

95. В работе Panday *et al.* (2011) сообщается об измерении содержания метоксиклора в образцах поверхностных отложений в шести различных точках отбора вдоль реки Джамны в Дели (Индия). Отбор образцов отложений осуществлялся в предмуссонный (июнь), муссонный (август) и постмуссонный (октябрь) сезоны в 2006 году. Метоксиклор был обнаружен во всех точках в течение всех сезонов в концентрации 7,72-62,78 нг/г. В 2010 году в рамках другого исследования было отобрано 84 образца поверхностных отложений в 14 точках на каждом берегу реки Джамны в Дели (Индия) в течение постмуссонного/зимнего (февраль), предмуссонного/летнего (июнь) и муссонного (сентябрь) сезонов (Parween *et al.*, 2014). Метоксиклор был обнаружен в образцах отложений, отобранных только в течение муссонного (среднее содержание: 0,15 нг/г) и зимнего (среднее содержание: 0,11 нг/г) сезонов (среднее содержание, включая летний сезон: 0,09 нг/г). Содержание метоксиклора также было измерено в отложениях в пределах водосборной площади прибрежной лагуны (Аргентина) в 2001 году ($< 0,2$ -127 нг/г; Menone *et al.*, 2001, цитируется по Panday *et al.*, 2011), морских прибрежных отложениях (Сингапур) в 2005 году ($< 0,4$ -1,2 нг/г; Wurl and Obbard, 2005, цитируется по Panday *et al.*, 2011), в заливе Тампа во Флориде (Соединенные Штаты) в 2004 году (0,1 нг/г; Grabe and Barro, 2004, цитируется по Panday *et al.*, 2011) и в эстуарии Жемчужной реки (Китай) в 2001 году (н/о-1,49 нг/г; Li *et al.*, 2001, цитируется по Panday *et al.*, 2011).

96. В работе Tao *et al.* (2019) проанализирован один образец из керна осадочных отложений (глубина: 20 см), отобранный в заливе третьего по величине пресноводного озера (озеро Тайху) Китая в 2012 году. Степень извлечения ХОП составляла 71,3-94,2%. В пределах керна, относящегося к периоду 1948-2012 годов, метоксиклор занимал пятое место среди 13 проанализированных ХОП с самой высокой концентрацией ($(7,01 \pm 2,82)$ нг/г сухого веса (св); ПОМ для ХОП: 0,003-0,080 нг/г св). В работе Castañeda-Chávez *et al.* (2018) сообщается об измерении концентрации метоксиклора в отложениях (0-20 см) в 41 точке в пределах лагунной системы Альварадо в Веракрусе (Мексика). Отбор образцов отложений выполнялся в трех повторностях в течение сухого сезона с апреля по июнь 2011 года (Navarrete-Rodríguez personal communication, January 2020). Концентрация метоксиклора, измеренная в 20 из 41 точки отбора, составляла 1,13-29,40 нг/г св (среднее значение: 5,650 нг/г св и стандартное отклонение: 6,561 нг/г св; ПО для ХОП: 0,01 нг/г св).

97. По информации, представленной Канадой в соответствии с приложением Е (2019 год), метоксиклор был обнаружен в 3 из 141 образца рыбы, отобранного в 1977 и 1993 годах. Метоксиклор был обнаружен в одном образце рыбы, отобранном в 1981 году (2 мкг/кг; $n = 6$), 1988 году (18 мкг/кг; $n = 44$) и 1990 году (5 мкг/кг; $n = 9$). Данные по рыбе свидетельствуют о содержании метоксиклора в тканях рыб в поддающейся измерению концентрации в период использования метоксиклора в Канаде. Информация из Канады по тканям рыб после 1993 года отсутствует (приложение Е, 2019 год). В работе Unyimadu *et al.* (2018) сообщается об обнаружении метоксиклора в высокой концентрации в организме рыб, обитающих в солоноватой воде реки Нигер (Нигерия) (диапазон концентраций: 29,3-740,8 мкг/кг массы в сыром виде; $n = 60$; степень извлечения: $(77 \pm 3,3)\%$; рыба была закуплена в местах выгрузки в июле 2009 года (Unyimadu personal communication, January 2020)). В работе Enbaia *et al.* (2014) сообщается об обнаружении метоксиклора в образцах рыбы, взятых на рынке в Триполи в Ливии в сентябре-ноябре 2013 года. Средняя концентрация метоксиклора в 5 из 15 видов составляла 0,8-4 мкг/кг.

98. В работе Nalley *et al.* (1975) сообщается об измерении концентрации метоксиклора в пробах жировой ткани сальника енотов-полоскунов (*Procyon lotor*), пойманных живьем в двух округах в южной части Флориды. Метоксиклор был обнаружен в 10 из 20 проб в концентрации $0,16-3,07$ млн⁻¹, а в одной пробе, отобранной у взрослой самки, она составляла $36,82$ млн⁻¹. В исследовании Salvarani *et al.* (2019) сообщается о концентрации ХОП в яйцах двух видов морских черепах (*Eretmochelys imbricata* и *Chelonia mydas*), отобранных в Пунта Ксен и Исла-Агуада (мексиканское побережье) в 2014 и 2015 годах. Метоксиклор был выявлен во всех 114 проанализированных яйцах (диапазон средних концентраций: 0,059-1,060 нг/г св; степень извлечения: $> 85\%$). Согласно Красному списку исчезающих видов Международного союза охраны природы (МСОП), морская черепаха бисса (*Eretmochelys imbricata*) является видом, находящимся на грани полного исчезновения, в то же время зеленая черепаха (*Chelonia mydas*) относится к категории видов, «вызывающих наименьшие опасения». В работе Buah-Kwofie *et al.* (2018) сообщается об изучении аккумуляции ХОП в жировой ткани обитающих в дикой природе нильских крокодилов, у которых были отобраны пробы в национальном парке «Водно-болотный район Исимангалисо» (Южная Африка). Парк является частью системы горячих точек биоразнообразия. В 2016-2017 годах пробы были отобраны в общей сложности у 15 крокодилов. Популяция, из которой отбирались пробы, состояла из девяти взрослых и шести полувзрослых особей. Концентрация метоксиклора в пробах жировой ткани нильских крокодилов составляла 79-300 нг/г массы сырого вещества (среднее значение: (170 ± 62) нг/г массы сырого вещества; диапазон ПО: 0,12-0,4 нг/г массы сырого вещества; частота обнаружения: 100%).

99. В работе Cindoruk *et al.* (2020) сообщается о мониторинге содержания ХОП в сосне (*Pinus pinea*) (иглы и ветви) в Гемлике (Турция) в январе-декабре 2016 года. Максимальная концентрация метоксиклора в ветвях сосны составляла 4,4 нг/г сухого веса (для ХОП: $ПО \leq 3,25$ пг и $ПКО \leq 9,087$ пг; степень извлечения метоксиклора: $(69,9 \pm 7)\%$; Cindoruk personal communication, May 2020). Концентрация метоксиклора в ветвях была выше, чем в иглах. Австрия указала, что метоксиклор был обнаружен (хотя его содержание не было измерено (< 10 мкг/кг)) в одном из 13 образцов трав, отобранных в 2012 году после запрещения его использования в Австрии в 1993 году (приложение Е, 2019 год).

2.3.2 Воздействие на человека

100. Согласно АОС США (US EPA, 2000), наиболее вероятным путем воздействия метоксиклора является его вдыхание работниками, занимающимися изготовлением, обработкой или применением этого соединения, или его попадание на их кожу. Применяющие метоксиклор фермеры и лица, проводящие обработки пестицидами, относятся к группам населения, наиболее подверженным воздействию, уровень которого превышает средние показатели (ATSDR, 2002).

101. Население в целом может подвергаться воздействию метоксиклора низкого уровня при вдыхании пыли и аэрозолей, содержащихся в воздухе прилегающих районов, где применяется метоксиклор. Согласно результатам исследования по вопросу воздействия пестицидов, не связанного с профессиональной деятельностью (проводившегося в 1986-1988 годах до поэтапного вывода метоксиклора из оборота в Соединенных Штатах в 2000 году), доза ингаляционного воздействия метоксиклора составляла 0,002-0,012 мкг/день (для взрослого человека массой 70 кг) в Джэксонвилле (Флорида), который является

репрезентативным районом Соединенных Штатов с относительно высоким уровнем использования пестицидов (US EPA, 1990). В ходе обследования 28 домов в сельскохозяйственном районе Колорадо, где широко применялись пестициды, остаточное содержание метоксихлора в домашней пыли составляло 1,6-103 мг/кг (среднее значение: 14,9 мг/кг) в 8% домов фермеров; 1,9-144 мг/кг (среднее значение: 18,2 мг/кг) в 9% домов лиц, занимающихся подготовкой составов пестицидов; и 1,5-29 мг/кг в 2% домов лиц из контрольной группы (Starr *et al.*, 1974, цитируется по ATSDR, 2002). Неясно, было ли присутствие метоксихлора в домах лиц из контрольной группы обусловлено миграцией метоксихлора из соседних зданий или полей, на которых он использовался фермерами, или использованием жильцами продуктов с содержанием метоксихлора в своих жилищах. Население, проживающее или работающее на ферме, где в недавнем прошлом использовался метоксихлор для обработки сельскохозяйственных культур или животных, или вблизи нее или проживающее вблизи свалки опасных отходов, содержащих метоксихлор, может подвергаться воздействию метоксихлора, содержание которого в почве и, возможно, в воде превышает средние показатели (ATSDR, 2002).

102. Хотя метоксихлор плохо растворяется в воде, он был обнаружен в поверхностных и грунтовых водах и питьевой воде (WHO, 2004).

103. До поэтапного выведения из оборота и запрета метоксихлора в Соединенных Штатах и Канаде наиболее вероятным источником воздействия метоксихлора на население в целом за пределами районов повышенного воздействия было загрязнение продуктов питания в малых дозах. В рамках обследования потребительской корзины, проводившегося в 1980-1982 годах в 13 американских городах, содержание в молочных продуктах и злаковых/зерновых продуктах составляло от следов до 0,004 мг/кг (Gartrell *et al.*, 1986a, цитируется по ATSDR, 2002). В рамках программы по комплексному изучению рациона питания Администрации по контролю за продуктами питания и лекарствами (ФДА) проводится мониторинг химических загрязняющих веществ в Соединенных Штатах и были рассчитаны среднесуточные дозы потребления метоксихлора, которые у взрослых (в возрасте 25-65 лет) составляли 0,1-0,3 нг/кг/сутки в период 1986-1991 годов (Gunderson, 1995b, цитируется по ATSDR, 2002); 0,6-0,9 нг/кг/сутки в период 1984-1986 годов (Gunderson, 1995a, цитируется по ATSDR, 2002); и 4 нг/кг/сутки в период 1980-1982 годов (Gartrell *et al.*, 1986b, цитируется по ATSDR, 2002). Отмечается, что в период 1980-1991 годов среднесуточное потребление метоксихлора снижалось. В Канаде в 1980-1985 годах метоксихлор, как правило, не обнаруживался в овощах, фруктах, мясе или молочных продуктах (Davies, 1988; Frank *et al.*, 1987b, цитируется по ATSDR, 2002). Вместе с тем в низких дозах (4 мкг/кг) он был обнаружен в клубнике (Frank *et al.*, 1987a, цитируется по ATSDR, 2002). Уровень воздействия метоксихлора, содержащегося в продуктах питания, может быть выше среди лиц, которые употребляют в большом количестве рыбу и морепродукты из загрязненных метоксихлором вод. Однако в рыбе из Великих озер содержание метоксихлора, как правило, было ниже уровня обнаружения и изредка сообщалось о его высоком содержании в диапазоне 10-120 мкг/кг (Camanzo *et al.*, 1987; Devault, 1985, цитируется по ATSDR, 2002).

104. В материалах мониторинга пестицидов в ЕС (включая Исландию и Норвегию) за 2018 год (EFSA, 2020) обобщены результаты, полученные от представляющих отчетность стран, и выявлены районы, вызывающие обеспокоенность в отношении соблюдения установленным законодательством показателей предельного остаточного содержания пестицидов в пробах пищевых продуктов. Европейский орган по безопасности продуктов питания (ЕОБП) также провел оценку пищевого воздействия остатков пестицидов, содержащихся в пробах продовольственных товаров, на потребителей и анализ хронических и острых пищевых рисков для европейских потребителей. На основе анализа результатов мониторинга пестицидов в ЕС (включая Исландию и Норвегию) за 2018 год (EFSA, 2020) количественное содержание метоксихлора было определено в 5 из 56 428 проб пищевых продуктов, полученных из 30 стран (степень количественного определения: 0,01%). Содержание метоксихлора было количественно определено в одной пробе продукта животного происхождения (конском жире) и четырех пробах зерен кофе (импортируемого из-за пределов ЕС: Бразилии, Перу, Уганды и Эфиопии); его концентрация в этих пробах составляла 0,01-0,05 мг/кг (ПКО: 0,01 мг/кг). Был сделан вывод о том, что данный пестицид, вероятно, не будет представлять опасность для здоровья потребителей в случае острого воздействия, связанного с его содержанием в пищевых продуктах. Согласно сценариям по нижнему и скорректированному верхнему пределу, хроническое воздействие метоксихлора имеет место при его содержании от 0,095 до 1,9% допустимой суточной дозы (ДСД). ЕОБП пришел к выводу о том, что хроническое пищевое воздействие, связанное с остаточным содержанием метоксихлора в проанализированных продовольственных товарах, вероятно, не будет представлять опасность для здоровья потребителей. Результаты мониторинга пестицидов за 2013 и 2016 годы представлены в добавлении.

105. В работе Shaker and Elsharkawy (2015) приводятся результаты анализа проб сырого буйволиного молока из Верхнего Египта на содержание ХОП. Пробы были взяты в городе Асьют в феврале-августе 2013 года. По мнению авторов, источником содержащихся в молоке пестицидов являются загрязненный корм, силос из злаковых трав или кукурузы и пестициды, применяющиеся для непосредственной обработки молочного скота. Метоксихлор был обнаружен в 66% проб ($n = 30$). Концентрация метоксихлора в сыром буйволином молоке составляла 0,130-0,200 мг/кг. Метоксихлор был запрещен в Египте в 1996 году; согласно

составителю этого досье, концентрации, обнаруженные в буйволином молоке, указывают на возможность того, что он по-прежнему использовался в Египте на момент отбора проб.

106. В работе Bolor *et al.* (2018) сообщается об изучении остаточного содержания ХОП в трех различных овощах (салате, луке и капусте), пробы которых были отобраны на фермах в Кумаси (Гана) в сентябре 2014 года. Средняя концентрация метоксифлора в овощах составляла 9,02-184,1 мкг/кг (или 0,009-0,184 мг/кг). По сообщению авторов, измеренные концентрации превышали действующий в ЕС МОУ для этих овощей, составляющий 0,01 мг/кг (база данных пестицидов ЕС, 2019 год). Однако действующий в ЕС МОУ основан не на данных о конкретных рисках, а исходит из установленного по умолчанию предельного нижнего уровня аналитического определения в законодательстве ЕС. Кроме того, в работе Bolor *et al.* (2018) сообщается, что суточные дозы метоксифлора, исчисленные на основе измеренных концентраций в овощах, не превышают ДСД в 0,005 мг/кг/сутки, установленную АООС США. В связи с этим был сделан вывод о том, что приведенные в работе уровни не представляют опасность для населения. Вместе с тем обнаруженные в некоторых овощах уровни значительно превышают уровни в соответствующих пробах почв.

107. В работе Adeleye *et al.* (2019) сообщается об исследовании по определению концентрации метоксифлора в листовых овощах (амаранте и индийском огурце), пробы которых были отобраны в ноябре 2017 года – январе 2018 года в юго-западных районах Нигерии. Средняя концентрация метоксифлора в амаранте составила $(4,590 \pm 2,774)$ мг/кг св и $(6,223 \pm 2,489)$ мг/кг св в индийском огурце (ПО: 0,0091 мг/кг; степень извлечения: 96,19%). Исходя из проведенной оценки неканцерогенного риска для здоровья (на основе стандартной дозы воздействия на репродуктивную систему и здоровье организма (СД), составляющей 0,005 мг/кг/сутки) для амаранта и индийского огурца, авторы установили, что, поскольку коэффициент опасности метоксифлора превышает 1 как для детей, так и взрослых, потребители этих овощей подвергаются потенциальному риску. По сообщению авторов, ХОП, остатки которых были обнаружены в овощах, могли попасть в них с водой из реки, используемой фермерами. По мнению авторов статьи Adeleye *et al.* (2019), источником загрязнения может быть почва, на которой выращиваются овощи, или перенос на большие расстояния ХОП, применяющиеся для обработки сельскохозяйственных культур в других районах.

108. В целях мониторинга воздействия были выбраны две группы населения, не занимающегося профессиональной деятельностью и проживающего в районах экстенсивного ведения сельского хозяйства. Было проведено исследование по определению содержания метоксифлора в сыворотке крови 39 мужчин, проживающих на юге Гондураса (Steinberg *et al.*, 1989, цитируется по ATSDR, 2002). Пробы сыворотки были отобраны в 1988 году. Исследуемое население состояло из двух групп: группа испытуемых из 20 мужчин, проживавших и работавших в трех сельскохозяйственных кооперативах или вблизи них в окрестностях Чолутеки, где широко используются пестициды (16-30 раз/год); и группа сравнения из 19 мужчин, проживавших в районе вблизи Чолутеки, где пестициды применяются лишь один раз в сезон. Хотя метоксифлор был обнаружен в сыворотке одного мужчины из группы сравнения в концентрации 5,16 мг/л, ни у одного из остальных участников он не был обнаружен в концентрации, равной или превышающей предел обнаружения ($< 0,24$ - $4,07$ мг/л). Вместе с тем в работе Carreño *et al.* (2007) приводятся данные о концентрации ХОП, обнаруженных в сыворотке 220 здоровых молодых мужчин (средний возраст: 20,75 года; диапазон: 18-23 года), проживающих в районах экстенсивного тепличного хозяйства на юге Испании. Дата взятия проб неизвестна. Средняя концентрация метоксифлора в пробах сыворотки молодых мужчин составляла 2,84 нг/мл (стандартное отклонение: 5,09 нг/мл; максимальное содержание: 53,8 нг/мл; $n = 220$; частота: 60,7%; степень извлечения метоксифлора неизвестна).

109. Данные о воздействии метоксифлора или продуктов его разложения на детей немногочисленны. Воздействие на ребенка может во многом отличаться от воздействия на взрослых. Дети особенно уязвимы к воздействию пестицидов, поскольку они потребляют больше пищи и воды по отношению к массе своего тела по сравнению со взрослыми. Маленькие дети могут играть рядом с землей и поэтому чаще, чем взрослые, соприкасаются с грязью (воздействие на кожу) и пылью, содержащейся в домашних коврах, грязью, находящейся вне дома, и газонами (вдыхание взвешенных в воздухе частиц почвы). Дети также могут преднамеренно или непреднамеренно проглотить пыль или частицы почвы с низким содержанием метоксифлора (ATSDR, 2002).

110. В рамках проводившегося в жилых районах Северной Каролины (район технопарка «Рисерч Трайэнгл») исследования в ноябре 1996 года (до запрета метоксифлора в Соединенных Штатах) были отобраны образцы домашней пыли, разделенные на семь фракций (< 4 -500 мкм в диаметре), и проводился мониторинг остатков пестицидов (Lewis *et al.*, 1999, цитируется по ATSDR, 2002). По сообщению авторов, концентрация метоксифлора в частицах различного размера была следующей: 250-500 мкм, 120 нг/г; 150-250 мкм, 210 нг/г; 106-150 мкм, 310 нг/г; 53-106 мкм, 570 нг/г; 25-53 мкм, 740 нг/г; 4-25 мкм, 680 нг/г; и < 4 мкм, 1000 нг/г. По утверждению авторов исследования Lewis *et al.* (1999, цитируется по ATSDR, 2002), на пероральное, дермальное воздействие и вдыхание домашней пыли может приходиться значительная часть воздействия пестицидов на ребенка. В рамках другого исследования готовые к употреблению репрезентативные для восьми групп населения (от младенцев до пожилых людей) продукты питания были проанализированы на остаточное содержание пестицидов с помощью методов, применяющихся в рамках

пересмотренной (в апреле 1982 года) программы ФДА по комплексному изучению рациона (Gunderson, 1995a, цитируется по ATSDR, 2002). Рассчитанные среднесуточные дозы потребления для детей и взрослой молодежи для периода исследования 1986-1991 годов составляли 0,4 нг/кг/сутки для младенцев в возрасте 6-11 месяцев; 0,9 нг/кг/сутки для детей в возрасте 2 лет; 0,3 нг/кг/сутки для лиц женского пола в возрасте 14-16 лет; и 0,4 нг/кг/сутки для лиц мужского пола в возрасте 14-16 лет (Gunderson, 1995b, цитируется по ATSDR, 2002). Рассчитанные дозы потребления метоксиклора для периода исследования 1984-1986 годов составляли 1,0 нг/кг/сутки для младенцев в возрасте 6-11 месяцев; 2,4 нг/кг/сутки для детей в возрасте 2 лет; 0,8 нг/кг/сутки для лиц женского пола в возрасте 14-16 лет; 0,6 нг/кг/сутки для лиц мужского пола в возрасте 14-16 лет; и 0,6-0,9 нг/кг/сутки для лиц в возрасте 25-65 лет (Gunderson, 1995a, цитируется по ATSDR, 2002). Рассчитанные дозы потребления метоксиклора для периода исследования 1980-1982 годов составляли 19 нг/кг/сутки для младенцев в возрасте 6-11 месяцев; 4 нг/кг/сутки для детей в возрасте 2 лет; и 4 нг/кг/сутки для лиц в возрасте 25-65 лет (Gartrell *et al.*, 1986b, цитируется по ATSDR, 2002). Отмечается, что сокращение расчетного среднесуточного потребления метоксиклора в период 1980-1991 годов было характерно для всех возрастных групп населения.

111. Другими возможными источниками беспокойности в отношении воздействия метоксиклора на детей являются рабочая одежда родителей и оборудование для обработки продуктами, содержащими метоксиклор. Данный механизм воздействия является предметом особой беспокойности в сельскохозяйственных районах и на участках вокруг домов, где пестициды применяются для обработки газонов и садов или внутренних помещений (ATSDR, 2002). В исследовании Lopez-Espinosa *et al.* (2008) сообщается о присутствии остатков ХОП в пробах жировой ткани, взятых у 52 мальчиков (средний возраст: 7 лет (0-15 лет)), проживающих на юге Испании. Хотя о профессии и роде деятельности родителей мальчиков ничего не известно, судя по пробам, дети подвергаются воздействию преимущественно в сельскохозяйственных районах. По информации авторов, дети могут подвергаться воздействию ХОП (Lopez-Espinosa *et al.*, 2007) в период внутриутробного развития через плаценту, а после рождения – посредством грудного вскармливания (Noren and Meironyte, 2000; Solomon and Weiss, 2002). Хотя пробы жировой ткани были взяты в период 1994-1996 годов, метоксиклор все еще применялся в ЕС. Метоксиклор был обнаружен в жировых тканях 3 из 52 детей, причем средняя концентрация составляла (16 ± 20) нг/г липидной массы (процентильные интервалы $\geq$ ПО: P25 = 52 нг/г липидной массы; P50 = 121 нг/г липидной массы и P75 = 680 нг/г липидной массы). Средняя концентрация ($\pm$ стандартное отклонение) была рассчитана для группы в целом, а также были рассчитаны 25, 50 и 75-й процентиля для всех проб с концентрацией метоксиклора $\geq$ ПО. В связи с отсутствием исходных данных неясно, как учитывались данные, не превышающие ПО, при расчете средней концентрации, и если учитывались, то исходя из какого распределения были рассчитаны процентиля.

112. У животных метоксиклор и метаболиты метоксиклора, обладающие эстрогенным действием, могут передаваться от кормящей матери новорожденным через грудное молоко. Метоксиклор и его метаболиты, которые могут, вероятно, проникать через плаценту, были обнаружены в человеческом грудном молоке (ATSDR, 2002).

113. В работе Damgaard *et al.* (2006) сообщается об исследовании 62 проб молока, взятых у матерей мальчиков, страдающих крипторхизмом (29 датчан и 33 финна), и 68 проб, взятых у матерей здоровых мальчиков (36 датчан и 32 финна). Исследование проводилось в Финляндии и Дании с 1997 по 2001 год, когда метоксиклор все еще применялся в ЕС. Концентрации метоксиклора в пробах человеческого грудного молока составляли 0,06-1,12 нг/г липидной массы (молоко матерей мальчиков, страдающих крипторхизмом) и 0,05-0,41 нг/г липидной массы (молоко матерей здоровых мальчиков), при этом степень обнаружения в общей сложности составляла 26,9%. По большинству общих искажающих факторов (содержание липидов в грудном молоке, материнский возраст, ИМТ матери, количество родов в прошлом и привычка к курению, внутриутробный возраст плода, масса тела при рождении и рост мальчиков) существенных различий между основной и контрольной группами, принимавшими участие в исследовании, не обнаружено, за исключением группы из Дании, в которой незначительно отличался внутриутробный возраст плода. Измеренная концентрация метоксиклора в молоке матерей, родивших мальчиков, страдающих крипторхизмом, была несколько выше, чем у матерей, родивших здоровых мальчиков. Вместе с тем между мальчиками, страдающими крипторхизмом, и здоровыми мальчиками отсутствовали какие-либо статистически значимые различия в отношении метоксиклора (Damgaard *et al.*, 2006). В работе Kao *et al.* (2019) сообщается об обнаружении метоксиклора в грудном молоке 26 из 55 (степень обнаружения: 47%) здоровых матерей (средний возраст: 29,5 года) в южных районах китайской провинции Тайвань. Пробы молока были отобраны в 2007-2010 годах. Средняя концентрация метоксиклора в грудном молоке составляла $(0,106 \pm 0,149)$ нг/г липидной массы (диапазон значений: н/о-0,620 нг/г липидной массы; n = 55; n > ПО = 26; диапазон ПО ХОП: 0,0151-0,0540 нг/г липидной массы). По информации авторов, ХОП запрещены в китайской провинции Тайвань с 1975 года.

114. В работе Luo *et al.* (2016) сообщается об измерении уровня ХОП в пробах пуповинной крови, взятых у 972 здоровых беременных женщин (средний возраст: 26,6 года), проживающих в бассейне реки Хуайхэ (Китай). Ни одна из женщин не подвергалась воздействию ХОП в своей профессиональной деятельности. Степень извлечения всех соединений составляла 72-119% в пробах плазмы, значения ПО и ПКО составляли

0,08-2,31 нг/мл и 0,26-7,69 нг/мл, соответственно. Пробы были отобраны в период с ноября 2013 года по июнь 2014 года. Метоксиклор был одним из ХОП, которые чаще всего обнаруживались в пробах (диапазон: н/о-33,75 нг/мл; среднее значение: $(0,98 \pm 1,42)$ нг/мл; медианное значение: 1,00 нг/мл; частота: 74,49%; степень извлечения: 98,5%). Концентрации метоксиклора в пуповинной крови в значительной степени и положительно коррелируют с потреблением красного мяса (включая свинину, говядину и баранину) матерями, участвовавшими в исследовании. Авторы сравнили установленные ими уровни в пуповинной крови с уровнями, установленными в других странах или регионах. По их сообщению, уровни метоксиклора в пуповинной крови, установленные в их исследовании, были выше, чем в Шанхае, Китай (средний уровень: 0,0259 мкг/л (или 25,9 нг/л); медианное значение: 0,02 мкг/л (или 20 нг/л); максимальное значение: 1,23 мкг/л (или 1230 нг/л); частота: 1,5% в пробах, взятых в период 2008-2009 годов у 1438 беременных женщин; Cao *et al.*, 2011, цитируется по Luo *et al.* (2016)), и ниже, чем в Гранаде, Испания (средний уровень: $(3,32 \pm 4,01)$ нг/мл; медианное значение: 1,44 нг/мл; максимальное значение: 21,51 нг/мл; частота: 34,4%; пробы были взяты в период 2000-2002 годов в когорте 318 пар «мать-сын» (средний возраст матерей: 31,91 года); Mariscal-Arcas *et al.*, 2010, цитируется по Luo *et al.*, 2016).

115. В работе Cabrera-Rodriguez *et al.* (2020) сообщается об обнаружении метоксиклора в 4 из 447 (0,9%) проб пуповинной крови, взятых на острове Пальма (Канарские острова, Испания) в период с марта 2015 года по апрель 2016 года, при этом степень извлечения метоксиклора в лаборатории составляла более 98,2% (Pérez Luzardo personal communication, April 2020). Хотя метоксиклор был запрещен в ЕС в 2006 году, концентрация метоксиклора в пробах пуповинной крови составляла 0,004-0,132 нг/мл. В работе Jimenez Torres *et al.* (2006) сообщается об определении уровня ХОП в жировой ткани и сыворотке 72 рожениц (в возрасте 18-35 лет), проживающих на юге Испании. Дата взятия проб неизвестна. Метоксиклор был обнаружен в трех из 72 (4,1%) проб жировой ткани беременных женщин в концентрации 106-817,85 нг/г жировой массы (среднее значение: 347,73 нг/г жировой массы; стандартное отклонение: 407,19 нг/г жировой массы; степень извлечения: 97%). Вместе с тем метоксиклор не был обнаружен в сыворотке.

2.4 Оценка опасности по конечным параметрам, вызывающим обеспокоенность

116. По сообщениям, метоксиклор не подпадает под какую-либо классификацию, согласованную на уровне ЕС (см. приложение VI постановления (ЕС) № 1272/2008 (правило КМУ)) или других регионов. Представленные ЕС сведения о классификации и маркировке приводятся в добавлении. Согласно классификации, информация о которой была представлена EAXB компаниями в рамках процедуры уведомления по КМУ, данное вещество является весьма токсичным для водной флоры и фауны (с долговременными последствиями), может вызывать повреждения органов, быть опасным (при проглатывании, контакте с кожей или вдыхании) и, предположительно, отрицательно сказывается на фертильности и вредит здоровью еще не родившегося ребенка.

2.4.1 Экотоксическое воздействие

2.4.1.1 Отрицательное воздействие на водные организмы

117. На основе имеющихся данных АОС США (US EPA, 2004) определило, что метоксиклор классифицируется как вещество, обладающее высокой токсичностью ($ЛК_{50}^{16} < 0,1$ мкг/л) для водных животных (рыб и беспозвоночных) при остром воздействии. По оценкам, его токсичность для пресноводных беспозвоночных составляет 0,0005 мкг/л (US EPA, 2004). Судя по данным испытаний метоксиклора на острую и хроническую токсичность, наиболее чувствительными являются беспозвоночные виды. По данным, приведенным в публикациях Anderson and DeFoe (1980), HSDB (2009) и US EPA (2019), острые летальные концентрации ($ЛК_{50}$) для водных беспозвоночных в основном составляли 1 мкг/л (или 1000 нг/л) и около 10 мкг/л (или 10 000 нг/л) для рыбы. Хотя случаи хронических КНЭ метоксиклора редки, для рыб и водных беспозвоночных, по сообщениям, они не превышают 1,3 мкг/л (или 1300 нг/л).

118. Выводы, изложенные в предыдущем пункте, подтверждаются данными исследования, проведенного Maltby *et al.* (2005). Авторы рассчитали распределение показателя восприимчивости видов (ПВВ) для метоксиклора на основе данных об острой токсичности (ввиду отсутствия значений КНЭ для данного вещества) и модели логарифмического нормального распределения. ПВВ используется для расчета концентрации, при которой конкретная доля видов будет испытывать воздействие, называемой опасной концентрацией (ОК) для p (%) видов ($ОК_p$). Чаще всего рассчитываются опасные концентрации $ОК_5$. Данные, которые использовались при исчислении ПВВ, были взяты не из источников, приведенных в списке

¹⁶ Обычно острая токсичность, связанная с воздействием, оказываемым водным путем, выражается в виде концентрации, являющейся смертельной для 50% подопытных организмов (летальная концентрация, $ЛК_{50}$); она оказывает измеримое вредное воздействие на 50% подопытных организмов (например, иммобилизация дафний) или приводит к уменьшению на 50% реакций со стороны подопытных (подготовленных) организмов по сравнению с реакциями контрольных (неподготовленных) организмов (например, темпы роста водорослей) после воздействия продолжительностью от нескольких часов до нескольких суток, выражаемого в виде эффективной концентрации ($ЭК_{50}$).

литературы, а, как сообщается, были собраны из существующих токсикологических баз данных (например, базы данных РИВМ), опубликованной литературы и неопубликованной отраслевой литературы. В качестве конечного параметра была выбрана медианная летальная концентрация или медианная эффективная концентрация (ЭК₅₀) в отношении иммобилизации животных. Продолжительность испытания составляла 2-21 сутки для рыб и 1-7 суток для беспозвоночных. Оценочные значения ОК₅ для метоксихлора, исчисленные с использованием программного обеспечения ETX, составляли 0,47 мкг/л (или 470 нг/л) для водных членистоногих (0,37 мкг/л (или 370 нг/л) в случае только пресноводных членистоногих) и 4,56 мкг/л (или 4560 нг/л) для водных позвоночных. Был сделан вывод о том, что метоксихлор более токсичен для членистоногих, чем позвоночных (рыб и земноводных). Кроме того, представляется, что метоксихлор оказывает такое же токсическое воздействие на пресноводных членистоногих, водных членистоногих и позвоночных, как и такой СОЗ, как линдан (ОК₅ для пресноводных членистоногих: 1,7 мкг/л (или 1700 нг/л); ОК₅ для водных членистоногих: 0,79 мкг/л (или 790 нг/л); и ОК₅ для позвоночных: 4,84 мкг/л (или 4840 нг/л)).

119. Был проведен ряд экспериментов с целью выяснить, оказывает ли метоксихлор эстрогенное воздействие на водные организмы (ATSDR, 2002). Данные указывают на то, что метоксихлор вызывает эндокринные нарушения, сказывающиеся на фертильности, росте и развитии рыб (Smeets *et al.*, 1999, цитируется по ATSDR, 2002), земноводных (Ingermann *et al.*, 1997, и Ingermann *et al.*, 1999, цитируется по ATSDR, 2002) и морских ежей (Mwatibo and Green, 1997, цитируется по ATSDR, 2002). Иногда метоксихлор оказывает параллельное с эстрадиолом воздействие, а иногда оно слегка или разительно отличается от него. Поэтому, вероятно, не все виды воздействия метоксихлора на водную флору и фауну, проявляются через посредство эстрогеновых рецепторов. Для разных видов воздействия и различных видов могут задействоваться многие механизмы (ATSDR, 2002). По сообщениям, метоксихлор проявляет тироидную активность при проведении теста по оценке метаморфоза земноводных (ОМЗ), но не в ходе каких-либо скрининговых исследований грызунов, однако в первом случае круг тестируемых химических веществ менее широк, чем в последнем случае (Pickford (2010) и OECD (2012b)).

120. Что касается организмов, обитающих в донных отложениях, каких-либо экотоксикологических данных выявлено не было.

2.4.1.2 Вредное воздействие на наземные организмы

121. Согласно АОС США (US EPA, 2004), метоксихлор является практически нетоксичным веществом для птиц как при остром пероральном воздействии (ЛК₅₀ > 2000 мг/кг), так и подостром воздействии через корм (ЛК₅₀ > 5000 мг/кг/сутки). Однако в публикации АОС США (US EPA, 2004) упоминается о том, что воздействие метоксихлора на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось наряду с воздействием на развитие вызывает обеспокоенность в отношении возникновения потенциальных эндокринных нарушений у нецелевых животных вследствие воздействия метоксихлора. Эти опасения особенно актуальны с учетом структурного сходства метоксихлора с ДДТ. Учитывая связанный с ДДТ признанный хронический репродуктивный риск в виде истончения скорлупы яиц, основным фактором неопределенности является отсутствие данных о воздействии метоксихлора на репродуктивную систему птиц.

122. По сведениям из базы экотоксикологических данных о пестицидах Управления программы по контролю за пестицидами АОС США, ЛК₅₀ (48-часовая) составляет 23,57 мкг/пчела (исследования по определению контактной ЛК₅₀) для *Apis mellifera* (пчелы медоносной). Тест проводился с использованием технического метоксихлора и взрослых особей пчел. Результаты данного исследования рассматриваются АОС США в качестве основных (приемлемых) данных. Тест проводился в соответствии с руководством [141-1] «Острая контактная ЛК₅₀ для пчел медоносных» (FIFRA 158.590). Данный тест проводился в рамках исследования по острой контактной токсичности: метоксихлор применялся путем нанесения на определенные места или адсорбировался кожей (US EPA, 2019).

123. Согласно АРТВЗ (ATSDR, 2002), пероральное воздействие метоксихлора на лабораторных животных свидетельствует о том, что метоксихлор в высоких дозах способен вызывать неврологические нарушения (тремор, конвульсии и т. д., наблюдавшиеся при крупных острых дозах (≥ 1000 мг/кг/сутки) метоксихлора в масле, вводившегося крысам перорально через желудочный зонд (НУНВВ¹⁷: 2500 мг/кг/сутки (пониженная опорно-двигательная активность) и 3000 мг/кг/сутки (тремор); Cannon Laboratories, 1976, и Dikshith *et al.*, 1990, цитируется по ATSDR, 2002; и 1000-4000 мг/кг/сутки метоксихлора, вводившегося собакам в течение 8-24 недель; Tegeris *et al.*, 1966, цитируется по ATSDR, 2002), однако большинство исследований указывают на то, что репродуктивная система является наиболее чувствительной целью для метоксихлора. Возникающие при этом виды воздействия на репродуктивную систему свидетельствуют о вмешательстве в нормальное функционирование эстрогенов или андрогенов. По данным АРТВЗ (ATSDR, 2002), механистические исследования подтвердили, что метаболиты метоксихлора могут конкурировать с эстрогеном в установлении связей с эстрогеновыми рецепторами и могут имитировать одни эффекты и антагонизировать другие эффекты эстрогенов. Дополнительные исследования свидетельствуют о том, что метоксихлор или его метаболит могут

¹⁷

Наименьший уровень, при котором наблюдается вредное воздействие (НУНВВ).

взаимодействовать с андрогеновым рецептором и антагонизировать андрогеновые эффекты (ATSDR, 2002). Эти виды действия дополнительно подтверждаются прогнозами, полученными с помощью моделей ToxCast (US EPA, 2020b). По прогнозам, метоксиклор является слабым антагонистом эстрогенов (слабым связующим эстрогенов), возможно, также слабым антагонистом эстрогенов и антагонистом андрогенов. У самок эти взаимодействия могут привести к нарушению эстрального цикла (преждевременное открытие влагалища и преждевременный эструс наблюдались у самок крыс, которые в период внутриутробного развития, грудного вскармливания и в послеотъемный период подвергались воздействию на уровне 5-150 мг/кг/сутки (НУНБВ для преждевременного открытия влагалища: 5 мг/кг/сутки); Chapin *et al.*, 1997, и Harris *et al.*, 1974, цитируется по ATSDR, 2002), снижению фертильности (наблюдалось у самок крыс после перорального воздействия метоксиклора средней продолжительности на уровне 50-150 мг/кг/сутки между 14-м днем беременности и 42-м днем постнатального периода (НУНБВ: 50 мг/кг/сутки); Chapin *et al.*, 1997, цитируется по ATSDR, 2002) и повышенному риску пред- и постимплантационной потери плода (у самок крыс после острого перорального воздействия метоксиклора лабораторного качества на уровне 100-250 мг/кг/сутки (НУБВ¹⁸: 100 мг/кг/сутки и НУНБВ: 250 мг/кг/сутки); Cummings and Gray, 1987, 1989; Cummings and Laskey, 1993; Cummings and Perreault, 1990, цитируется по ATSDR, 2002).

124. Эффекты у самцов могут включать задержку полового созревания (наблюдалась у самцов крыс, которые были подвержены пероральному воздействию метоксиклора на уровне 100-400 мг/кг/сутки начиная с 21-го дня после родов в течение периода от 56 суток до 10 месяцев (НУНБВ: 100 мг/кг/сутки); Gray *et al.*, 1989, 1999, цитируется по ATSDR, 2002), атрофию репродуктивных органов и добавочных желез (наблюдалась у самцов крыс, которые были подвержены пероральному воздействию метоксиклора на уровне 50-150 мг/кг/сутки; Chapin *et al.*, 1997, цитируется по ATSDR, 2002) и изменение сексуального или социально-сексуального поведения (наблюдалось у самцов крыс, которые были подвержены воздействию в период внутриутробного развития, грудного вскармливания и в послеотъемный период на уровне 60 мг/кг/сутки (НУНБВ) в течение шести недель; Harris *et al.*, 1974, цитируется по ATSDR, 2002). Многие из этих эффектов могут быть обусловлены изменением гормонального уровня (ATSDR, 2002). О некоторых из этих эффектов также сообщается в работе Aoyama *et al.* (2012).

125. Aoyama *et al.* (2012) провели исследование репродуктивной токсичности у двух поколений крыс в соответствии с РПИ ОЭСР 416. Крысы линии Спраг-Дуули обоих полов были подвержены воздействию метоксиклора, содержащегося в их корме (0, 10, 500 и 1500 млн⁻¹) в течение двух поколений подряд. При дозе 500 и 1500 млн⁻¹ у самок наблюдались следующие репродуктивные эффекты: продолжительный эстральный цикл, снижение плодовитости, уменьшение числа мест имплантации и новорожденных, снижение массы яичников и/или увеличения числа случаев развития кисты яичников. Эстрогенные эффекты проявлялись в виде увеличения массы матки у отъемышей при дозе 500 и 1500 млн⁻¹. У самцов наблюдались следующие виды неблагоприятного воздействия на репродуктивную систему: задержка отделения крайней плоти (F1) и снижение числа головок сперматид в семенниках и/или сперматозоидов эпидидимиса при значительном снижении массы яичек, семенных пузырьков (сопровождающимся атрофией), а также массы придатков яичек и простаты (сопровождающимся атрофией) (родитель и F1). Авторы пришли к выводу о том, что доза 10 млн⁻¹ (не менее 0,600 мг/кг в сутки для самцов и 0,866 мг/кг в сутки для самок) является НУБВ.

126. Наблюдаемые изменения в печени (увеличение относительной массы печени (наблюдалось у крыс, которым перорально вводились летальные дозы метоксиклора 500-1200 мг/кг/сутки в течение 13-16 недель (НУБВ: 90 мг/кг/сутки и НУНБВ: 1200 мг/кг/сутки); Davidson and Cox, 1976, и Dikshith *et al.*, 1990, цитируется по ATSDR), изменение уровня энзимов и белка (наблюдалось у крыс, получавших 100-1000 мг/кг/сутки метоксиклора в течение 90 суток; Dikshith *et al.*, 1990, цитируется по ATSDR, 2002), бледность и пятнистость (наблюдалась у беременных крольчих, которым перорально вводился метоксиклор в дозе 35,5 мг/кг/сутки (НУНБВ) на 7-19-е сутки беременности (НУБВ: 5 мг/кг/сутки); Kincaid Enterprises, 1986, цитируется по ATSDR, 2002) и кистозная тубулярная нефропатия (наблюдалась у крыс, которые подвергались пероральному воздействию содержащегося в корме метоксиклора на уровне 861 мг/кг/сутки в течение 35-55 суток; Tullner and Edgcomb, 1962, цитируется по ATSDR, 2002), повышенное содержание азота мочевины в крови [АМК] животных (наблюдалось у свиней, которые подвергались пероральному воздействию содержащегося в корме метоксиклора на уровне 1000 мг/кг/сутки в течение 24 недель; Tegeris *et al.*, 1966, цитируется по ATSDR, 2002)), а также снижение массы были связаны только с относительно крупными дозами метоксиклора; эти эффекты, вероятно, обусловлены эстрогеновым механизмом (ATSDR, 2002).

127. У животных признаки фетотоксичности (снижение массы тела плода (наблюдалось у детенышей после того, как беременные крысы были подвержены пероральному воздействию на уровне 200 мг/кг/сутки (НУНБВ) на 6-15-е сутки беременности; Khera *et al.*, 1978, цитируется по ATSDR, 2002), увеличение числа случаев развития волнистых ребер (наблюдалось у крыс, подвергавшихся пероральному воздействию метоксиклора на уровне 40,8 мг/кг/сутки (НУНБВ) или более на 6-15-е сутки беременности; Culik and Kaplan,

1976, цитируется по ATSDR, 2002), резорбция плода (наблюдалась у крыс и кроликов, подвергавшихся воздействию на уровне 17,8-400 мг/кг/сутки; Culik and Kaplan, 1976, Khera *et al.*, 1978, Kincaid Enterprises, 1986, цитируется по ATSDR, 2002)) и смерть наблюдались после воздействия метоксихлора в период внутриутробного развития. Эти последствия возникали на фоне материнской токсичности и не могут быть подлинными признаками токсического воздействия на развивающийся организм, связанного с применением рассматриваемого вещества (ATSDR, 2002).

128. Воздействие метоксихлора в процессе развития может негативно сказываться на репродуктивной системе крыс и мышей (как у развивающихся, так и взрослых животных). Эти последствия являются результатом нарушения метаболитами метоксихлора нормального хрупкого баланса между гормонами, уровень которых зависит от времени, в период внутриутробного и постнатального развития (ATSDR, 2002). С дополнительной информацией о последствиях воздействия метоксихлора в период развития, таких как снижение овуляторной функции и фертильности, а также преждевременное старение, возможно, вследствие изменения экспрессии генов яичников и фолликулогенеза, можно ознакомиться в предложении в отношении метоксихлора (UNEP/POPS/POPRC.15/4).

129. В работе Manikkam *et al.* (2014) сообщается об исследовании действия метоксихлора, способствующего трансгенеративному эпигенетическому наследованию приобретенных болезней и связанных дифференциально метилированных участков ДНК (то есть эпимутаций) в сперме. Беременные самки крыс поколения F0 были подвергнуты кратковременному воздействию (200 мг/кг вт/сутки (4% пероральной ЛД₅₀) путем внутрибрюшинной инъекции в ДМСО) метоксихлора в период фетального развития гонад (8-14-е сутки беременности). Приобретенную болезнь затем оценивали у взрослого поколения F1 и F3 у потомства от контрольных предков (подвергнутых воздействию наполнителя) и потомства от обработанных метоксихлором предков. У животных от обработанных метоксихлором предков наблюдалось увеличение частоты заболеваний почек, яичников и ожирения. У самок и самцов частота заболеваний увеличилась как в поколении F1 (у самцов и самок увеличилась масса почек, уменьшилась масса яичек, увеличилась частота возникновения заболевания яичников (уменьшение пула зачаточных фолликулов), так и в поколении F3 (у самок увеличилась частота возникновения заболевания почек, увеличилась частота возникновения заболевания яичников (наличие кист яичников), у самок увеличилась частота возникновения ожирения), а в поколении F3 увеличилась частота возникновения сразу нескольких заболеваний (заболевания почек, заболевания яичников и ожирение).

130. Кроме того, в работе Manikkam *et al.* (2014) сообщается, что повышенная частота заболеваемости наблюдалась и у потомков поколения F4, полученных в результате возвратного скрещивания крыс (самок), что свидетельствует о том, что передача заболевания в основном происходила по генеративной линии самок. Анализ эпигенома сперматозоидов у самцов крыс поколения F3 от предков, обработанных метоксихлором, выявил дифференциально метилированные участки (ДМУ) ДНК, которые в геномном анализе промоторов генов называются эпимутациями. Было обнаружено, что эти эпимутации специфично возникают под воздействием метоксихлора по сравнению с возникающими при других воздействиях эпимутационными сигнатурами у сперматозоидов. Результаты наблюдений свидетельствуют, что метоксихлор может способствовать трансгенеративному эпигенетическому наследованию заболевания, а эпимутации у сперматозоидов, по-видимому, обеспечивают появление специфических эпигенетических биомаркеров трансгенеративного заболевания и внешнего воздействия, которому подвергались предки. Аналогичные трансгенеративные эпигенетические эффекты на мужскую фертильность были обнаружены в исследовании Anway *et al.* (2005).

131. Данные об экотоксичности для почвенных организмов на данный момент отсутствуют, хотя данная категория считается наиболее релевантной в связи с назначением данного вещества.

2.4.1.3 Сводная информация об экотоксическом воздействии

132. На основе имеющихся данных метоксихлор был классифицирован как очень высокотоксичный для водных беспозвоночных и рыб (US EPA, 2004). Водные членистоногие являются более высокочувствительными видами, чем рыбы, с ОК₅ для водных членистоногих: 0,47 мкг/л (или 470 нг/л) (0,37 мкг/л (или 370 нг/л) в случае только пресноводных членистоногих). Предполагается, что метоксихлор вызывает эндокринные нарушения, сказывающиеся на фертильности, росте и развитии рыб, земноводных и морских ежей. Хотя метоксихлор является практически нетоксичным веществом для птиц при остром или подостром воздействии, токсическое воздействие на их репродуктивную систему не проверено опытным путем. Ввиду структурного сходства метоксихлора с ДДТ отсутствие данных по размножению птиц под действием метоксихлора является основной неопределенностью, если принять во внимание известный связанный с ДДТ хронический риск развития неспособности к размножению из-за истончения яичной скорлупы. Исследования на животных указывают на то, что метоксихлор в высоких дозах способен вызывать неврологические нарушения (тремор, конвульсии), однако большинство исследований указывают на то, что репродуктивная система является наиболее чувствительной целью для метоксихлора. Возникающие при этом виды воздействия на репродуктивную систему свидетельствуют о вмешательстве в нормальное

функционирование эстрогенов или андрогенов. Кроме того, наблюдения за крысами показывают, что метоксиклор может способствовать трансгенеративному эпигенетическому наследованию болезни и связанных эпимутаций спермы.

2.4.2 Отрицательное воздействие на здоровье человека

133. Исходя из обзора всех имеющихся данных, МАИР классифицировало метоксиклор как канцероген 3-й группы (не классифицируемый в отношении его канцерогенности для людей) (IARC, 1987). Аналогичным образом, АОС классифицировало метоксиклор как канцероген группы D (не классифицируемый в отношении его канцерогенности для человека на том основании, что клинические данные на людях недоступны, а экспериментальные данные, полученные на животных, не позволяют сделать окончательный вывод) (ATSDR, 2002, и IRIS, 2003). Вместе с тем в исследовании Kim *et al.* (2014) показано, что метоксиклор способен вызывать рост раковых клеток в яичниках, явно нарушая экспрессию циклина D1, p21 и Вах в эстроген-рецептор положительных раковых клетках яичников BG-1. Вероятно, метоксиклор является активатором развития опухоли, поскольку он нарушает метаболическое взаимодействие между чувствительными и резистентными к 6-тиогуанидину клетками V79 (WHO, 2004). Кроме того, слабopоложительное увеличение наблюдалось и в исследовании по изучению трансформации с использованием клеточной линии BALB/3T3 (Dunkel *et al.*, 1981, цитируется по IRIS, 2003).

134. Генотоксический потенциал метоксиклора, по-видимому, незначителен (WHO, 2004). Отрицательные результаты были получены в испытаниях на мутагенность (с метаболической активацией или без нее) у бактерий, дрожжей, в испытаниях на индуцируемое метоксиклором повреждение ДНК или в испытаниях на внеплановый синтез ДНК в культурах клеток млекопитающих (Probst *et al.*, 1981, цитируется по IRIS, 2003). В ходе проверки на мутагенность у человека метоксиклор не вызывал мутаций в локусе тимидинкиназы (ТК) в клетках лимфомы человека (Caspari *et al.*, 1988, цитируется по ATSDR, 2002).

135. Хотя клинические данные на людях о влиянии метоксиклора на репродуктивную систему ограничены, данные, полученные на животных и *in vitro*, убедительно свидетельствуют о том, что достаточное воздействие метоксиклора может отрицательно повлиять на развитие, гистопатологию и функцию репродуктивной системы человека (ATSDR, 2002). Хотя никаких эпидемиологических исследований касательно неблагоприятного воздействия на репродуктивную систему после воздействия метоксиклора не проводилось, результаты исследований *in vitro* показали, что микросомы печени человека способны метаболизировать метоксиклор в метаболиты с более высокой эстрогенной активностью (ATSDR, 2002).

136. Воздействие метоксиклора во время развития может оказывать отрицательное влияние на репродуктивную систему как у развивающихся, так и у взрослых животных. Эти последствия являются результатом нарушения метаболитами метоксиклора нормального хрупкого баланса между гормонами, уровень которых зависит от времени, в период внутриутробного и постнатального развития. В своей совокупности полученные на животных данные свидетельствуют, что воздействие метоксиклора на человека на критических стадиях развития может неблагоприятно повлиять на развитие репродуктивной системы, приводя к последствиям, которые не всегда можно обнаружить до окончательного полового созревания (ATSDR, 2002).

137. В соответствии с US EPA (2000) для метоксиклора было получено значение ДУВ УОТ, равное 15 мг/м³ (установленный Управлением охраны труда допустимый уровень воздействия, выраженный в виде взвешенного по времени среднего значения; концентрация вещества, которой могут подвергаться большинство работников без неблагоприятных последствий, усредненная по обычному 8-часовому рабочему дню или 40-часовой рабочей неделе).

138. Минимальный уровень риска определяется как оценка суточного воздействия на человека вещества, которое, вероятно, не несет существенного риска появления неблагоприятных последствий (неканцерогенных) спустя определенный период воздействия. Для средней продолжительности (15-364 суток) перорального воздействия метоксиклора был получен минимальный уровень риска 0,005 мг/кг/сутки. Данный минимальный уровень риска основан на НУНВВ в 5 мг/кг/сутки (наименьшая испытанная доза) с 14 суток беременности до 42 суток после родов для ускоренного наступления половой зрелости (то есть преждевременного открытия влагалища) у незрелых самок крыс, которые были подвергнуты воздействию метоксиклора в период внутриутробного развития, грудного вскармливания и в послеотъемный период. Преждевременное открытие влагалища было очевидным (статистически значимым) во всех группах, подвергшихся обработке метоксиклором (открытие влагалища происходило соответственно спустя 37,4, 35,2, 30,8 и 33,4 суток после рождения в группах 0, 5, 50 и 150 мг/кг/сутки). НУНВВ делили на коэффициент неопределенности, равный 1000 (10 для отклонения чувствительности среди людей, 10 для экстраполяции на людей полученных на животных данных и 10 для экстраполяции с НУНВВ на НУВВ) (ATSDR, 2002).

139. В целом стандартная доза (СД) – это оценочная величина (с возможной неопределенностью в диапазоне порядка величины) суточного воздействия на людей (включая особо восприимчивые подгруппы), которая, вероятно, не связана с заметным риском появления пагубных последствий с течением жизни

(ATSDR, 2002). СД, равная 0,005 мг/кг/сутки (для хронического перорального воздействия), была выведена (в 1990 году) АООС США на основании уровня, при котором не наблюдается воздействия (УННВ), равного 5,01 мг/кг/сутки, для токсичного действия на материнский организм (наблюдаемого в виде чрезмерной потери приплода (выкидышей) в группах средней (35,5 мг/кг/сутки) и высокой дозы (251,0 мг/кг/сутки)) у кроликов, получавших дозу в течение 7-19 суток беременности (IRIS 2003; Kincaid Enterprises 1986, цитируется по ATSDR, 2002). Тем не менее эти значения были основаны на неполной базе данных, и, как отметили некоторые регуляторные органы (US EPA, 2004), проведению комплексной оценки риска препятствовала неполноценность доступных данных. Поэтому показатель УННВ был разделен на коэффициент неопределенности 1000 (100 для межвидовых и внутривидовых различий и 10 для низкого качества ключевого исследования и неполноты базы данных по хронической токсичности).

140. Переносимая суточная доза (ПСД) представляет собой расчетное значение количества вещества в воздухе, пище или питьевой воде, которое можно принимать в сутки на протяжении всей жизни без существенного риска для здоровья. Для метоксифлора ВОЗ (WHO, 2004) было установлено значение ПСД, равное 0,005 мг/кг/сутки, исходя из УННВ, равного 5,01 мг/кг/сутки, для токсичного действия на материнский организм у кроликов. При отнесении 10% ПСД к питьевой воде нормативное значение составляет 20 мкг/л (WHO, 2004).

2.4.2.1 Эпидемиологические исследования

141. Эпидемиологическое исследование, проведенное на мужчинах в Миннесоте и Айове, позволило предположить о наличии связи между лейкозом и ведением сельского хозяйства (Brown *et al.*, 1990). В данном исследовании для метоксифлора было установлено повышенное отношение шансов (ОШ), равное 2,2. Это отображалось 11 случаями лейкоза среди 578 фермеров с профессиональным воздействием метоксифлора в сравнении с 16 случаями из 1245 контрольных мужчин без какого-либо известного воздействия. ОШ 2,2 для метоксифлора прослеживалось и в изменениях вмешивающихся факторов, в том числе жизненного статуса, возраста, общего состояния, употребления табака, семейного анамнеза лимфопролиiferического рака, профессий с высоким уровнем риска и чрезвычайно опасных воздействий. Результаты данного исследования позволяют предположить о наличии возможной связи между воздействием метоксифлора и развитием лейкоза. Однако на основании данного единственного исследования с воздействием нескольких пестицидов и нескольких факторов риска невозможно сделать однозначный вывод о взаимосвязи между воздействием метоксифлора и развитием лейкоза.

142. Mills and Yang (2006) провели оценку данных о заболеваемости раком молочной железы Калифорнийского (США) реестра раковых заболеваний (КРР), которые включают данные в целом по штату, а также с разбивкой по округам и расе/национальным группам за период 1988-1999 годов. Авторы воспользовались регрессионным анализом для оценки заболеваемости раком молочной железы в зависимости от применения хлорорганических веществ в Калифорнии после корректировки известных факторов риска рака молочной железы, включая возраст, фертильность и социально-экономический статус. Были оценены данные на уровне округов о применении пестицидов за 1970-1988 годы. В данном исследовании сообщалось о статистически значимом повышении риска заболеваемости раком молочной железы на 16-18% среди латиноамериканок в наивысших по уровню воздействия метоксифлора квартилях. В еще более недавнем перекрестном исследовании в Египте был выявлен повышенный уровень метоксифлора в ткани опухоли молочной железы в сравнении с нормальной окружающей тканью за период с 2013 по 2014 год (ОШ 4,5) (Eldakroory *et al.*, 2017). У 70 пациенток, страдающих раком молочной железы, в возрасте от 29 до 58 лет были взяты образцы тканей. В образцах было измерено содержание хлорорганических пестицидов и проанализированы маркеры онкогенного потенциала и апоптоза. В образцах опухолевой ткани были обнаружены более высокие концентрации метоксифлора в сравнении с нормальной окружающей тканью, и данные различия были статистически значимыми. Была установлена слабopоложительная статистически значимая корреляция содержания метоксифлора с G2m (контрольной точкой перед митозом клеток) и между аннексином V (ранний апоптоз) и содержанием метоксифлора. Также была выявлена отрицательная корреляция содержания метоксифлора с маркерами PIM1 и Bcl-2. Данные эпидемиологические исследования демонстрируют связь между воздействием метоксифлора и заболеваемостью раком молочной железы. Вместе с тем из-за воздействия нескольких пестицидов и нескольких факторов риска невозможно сделать однозначное заключение о взаимосвязи между воздействием метоксифлора и развитием рака молочной железы.

143. В ходе перекрестного эпидемиологического исследования взрослых жителей из сельского поселения (Сидаде-дос-Менинос) в Рио-де-Жанейро (Юго-Восточный регион Бразилии) возле закрытого завода по производству пестицидов с заброшенными складами у мужчин и женщин были обнаружены различные последствия, связанные с воздействием ХОП (Freire *et al.*, 2013). Исследуемый контингент включал 303 мужчины и 305 женщин (средний возраст 39 лет), а само исследование проводилось в период с ноября 2003 года по март 2004 года. Были взяты пробы венозной крови для анализа концентраций в сыворотке крови каждого ХОП и уровней гормонов щитовидной железы (общего трийодтиронина (Т3) и свободного тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), антител к тиреопероксидазе (ТРОAb) и антител к тиреоглобулину

(TgAb)). Для метоксихлора ПО составлял 0,02 нг/мл. Более высокие концентрации метоксихлора в значительной степени были связаны с повышением уровней общего ТЗ у женщин. Обнаружение метоксихлора в сыворотке крови у мужчин было связано со статистически значимым повышением шансов наличия уровней ТРОАб, превышающих 10 Ед/мл (ОШ = 2,19). Уровни ТРОАб могут служить полезным индикатором повреждения или воспаления щитовидной железы.

2.4.2.2 Нейротоксичность

144. Исследования на животных позволяют предположить, что более высокие уровни воздействия метоксихлора могут вызывать такие неврологические эффекты, как боязливость, нервозность, повышенное слюноотделение, сниженная двигательная активность, тремор, конвульсии и смертельный исход (у крыс НУНВВ перорально, равный 2500 мг/кг/сутки (сниженная двигательная активность) и 3000 мг/кг/сутки (тремор); Cannon Laboratories, 1976, цитируется по ATSDR, 2002). Метоксихлор подвергается деметилированию с образованием фенольных производных, при этом в меньшей степени протекают реакции с отщеплением хлора и отщеплением хлористого водорода (ATSDR, 2002). У лиц с нарушением функции печени неврологические признаки могут проявляться при более низких уровнях воздействия метоксихлора. Как было обнаружено, метоксихлор является нейротоксикантом и без метаболического превращения. Это свидетельствует о том, что нейротоксичным является именно исходное соединение и что нейротоксичность становится проблематичной только тогда, когда превышает способность метаболизма производить О-деметилирование. Это подтверждается наблюдением, что данные неврологические эффекты, вызываемые метоксихлором, схожи с эффектами, которые связаны с воздействием на человека и животных ДДТ, схожего по структуре химического вещества, которое метаболизируется очень медленно. Было высказано предположение, что механизм, посредством которого ДДТ, а значит, возможно, и метоксихлор, вызывает неврологические эффекты, задействует связывание с мембраной липофильной частицы, которое изменяет транспорт ионов через мембраны нейронов (ATSDR, 2002).

145. В более позднем исследовании Golub *et al.* (2004) самкам макак-резус ($n = 8$ /группа) давали ежедневные пероральные дозы ДЭС (0,5 мг/кг) и метоксихлора (МОХ) (25 или 50 мг/кг) в течение шести месяцев до и после предполагаемого возраста менархе. Поведение оценивалось во время введения дозы и в течение девяти месяцев после ее введения. Анализ различительной способности зрения (одновременные несоответствующие по признаку образца стимулы с уникальными для испытания стимулами), проводимый во время введения дозы, продемонстрировал замедленный прогресс и более низкую способность в группе МОХ50 с некоторыми схожими эффектами в группе ДЭС. Память зрительного распознавания, оцениваемая с задержками ≤ 3 с, судя по всему, не затрагивалась. Пространственная кратковременная память, оцениваемая после введения дозы, также демонстрировала неспособность определения местоположения и возможные проблемы с кратковременной памятью в группе МОХ50. Спонтанная двигательная активность, отслеживаемая с интервалом шесть месяцев, в результате обработки не была затронута. Позднепиковые задержки ответа слухового отдела ствола мозга (ОСОСМ) были короче в группе ДЭС через шесть месяцев после обработки, что свидетельствует о долгосрочных эффектах, оказываемых на головной мозг. Результаты данного исследования позволяют предположить, что некоторые аспекты функции головного мозга могут изменяться под воздействием экзогенного эстрогена в ходе подросткового развития. Хотя ДЭС и является более мощным эстрогеном, у группы с высокими дозами МОХ поведенческие аспекты затрагивались сильнее. По мнению авторов, к отличающимся поведенческим результатам отношение может иметь различное действие данных двух средств на подтипы эстрогеновых рецепторов (ER α и ER β).

2.4.2.3 Эндокринные нарушения

146. По информации АООС США (US EPA, 2004), метоксихлор широко обсуждается в научной литературе в связи с его действием на опосредованные эндокринной системой процессы и в связи с нарушением гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси. Метоксихлор может метаболизироваться *in vivo* на два деметилированных соединения (2,2-бис-(*p*-гидроксифенил)-1,1,1-трихлорэтан (ГФТЭ) и 2,2-бис-(*p*-гидроксифенил)-1,1,1-дихлорэтан (ГФДЭ)) и два метилированных соединения с кислородсодержащей кольцевой системой. Эти метаболиты связываются с эстрогеновыми и андрогеновыми рецепторами. Следовательно, метоксихлор может нарушать репродуктивную функцию путем воздействия на эстрогеновые и андрогеновые рецепторы (Chen, 2014). Например, сниженные уровни прогестерона в сыворотке крови могут быть следствием эстрогенного действия метоксихлора на яичники, которое приводит к затуханию развития фолликула и желтого тела. Воздействие на яичники может быть непосредственно обусловлено метаболитами метоксихлора или может быть следствием воздействия на гипофиз и гипоталамус, которое изменяет высвобождение регуляторных гормонов, влияющих на половые железы и добавочные половые железы (ATSDR, 2002). Наконец, исследования с метоксихлором, как и исследование Gaido *et al.* (2000), демонстрируют сложность, связанную с определением механизма действия метаболитов метоксихлора, которые одновременно выступают в роли агониста либо антагониста, задействуя рецепторы одного или нескольких гормонов.

147. Приматы, как и люди, в подростковом возрасте проходят длительный и сложный период развития, что делает их важными моделями для понимания экзогенного эстрогенного действия в этом периоде. В работе Golub *et al.* (2003) сообщается об изучении воздействия метоксихлора (25 и 50 мг/кг/сутки) и ДЭС (0,5 мг/кг/сутки) в предпоздуровый период (шесть месяцев до и после предполагаемого возраста менархе) на самок макак-резусов. Обе обработки повышали эстрогенную активность в сыворотке крови (что определяли с помощью анализа *in vitro* транскрипции эстрогенового рецептора 1 (ER1)). ДЭС обратимым образом полностью подавляет подростковый рост (набор массы и рост в высоту) и менструацию; также было обнаружено меньшее воздействие метоксихлора (МОХ) на временные рамки роста и менархе. Как ДЭС, так и МОХ приводили к преждевременному появлению вторичного полового признака, покраснения и отека кожи, но замедляли рост соска. Спустя восемь месяцев периода восстановления размер матки оставался без изменений после обработки, но в подвергнутых обработке группах наблюдалось некоторое увеличение частоты возникновения кист/объемных образований в яичниках. Что касается цикличности эструса, отражающейся в метаболитах гормонов в моче, у макак, подвергшихся обработке МОХ, наблюдались более короткие фолликулярные стадии. В заключение необходимо отметить, что эти данные свидетельствуют о том, что ДЭС оказывал четко выраженное воздействие на созревание в подростковом возрасте и что МОХ также изменял развитие в этом периоде. В основе характера действия данных средств и доз могут лежать особенности эстрогенного действия, такие как относительное связывание с ER1 и ER2 и их активация.

148. По информации, приведенной в работе Gupta *et al.* (2007), метоксихлор (МОХ) у грызунов подавляет рост и вызывает атрезию антральных фолликулов. Считается, что метаболиты МОХ, то есть моно-ОН МОХ (моно-ОН) и бис-ОН МОХ (ГФТЭ), обладают большей токсичностью, чем исходное соединение. Хотя в исследованиях изучалось воздействие МОХ у грызунов, лишь в немногих исследованиях оценивалось воздействие МОХ у приматов. В работе Gupta *et al.* (2007) сообщается о результатах исследования воздействия МОХ и его метаболитов моно-ОН и ГФТЭ на антральные фолликулы у павиана. Антральные фолликулы были выделены из яичников взрослого павиана и культивированы с наполнителем (ДМСО), МОХ (1-100 мкг/мл), моно-ОН (0,1-10 мкг/мл) или ГФТЭ (0,1-10 мкг/мл) в течение 96 часов. Рост подвергался мониторингу с интервалами в 24 часа. После культивирования фолликулы подвергались обработке для гистологической оценки атрезии. МОХ, моно-ОН и ГФТЭ в значительной степени подавляли рост фолликулов и увеличивали атрезию по сравнению с наполнителем. Более того, неблагоприятное воздействие МОХ и его метаболитов на рост и атрезию антральных фолликулов павиана наблюдалось и при более низких (в 100 раз) дозах, чем в случае доз, которые вызывают схожее действие у грызунов. Эти данные позволяют предположить, что МОХ и его метаболиты подавляют рост и вызывают атрезию антральных фолликулов у павиана и что фолликулы у приматов более восприимчивы к МОХ, чем фолликулы у грызунов.

149. В работе White *et al.* (2005) (цитируется по ATSDR, 2012 addendum) показано, что метоксихлор (или его метаболиты) способны ослаблять развивающуюся иммунную систему *in vivo*. В этом исследовании оценивалась иммуноотоксичность метоксихлора в поколениях F0 (самок) и F1 крыс линии Спраг-Дуули, которых держали на безизофлавоновом рационе питания, содержащем метоксихлор в концентрациях 10, 100 и 1000 мг/мл. У самок воздействие метоксихлора с 7 суток беременности до 51 суток после родов (общее воздействие составляло 65 суток) приводило к значительному увеличению активности натуральных киллеров (1000 мг/мл) и процентного содержания Т-клеток (1000 мг/мл), хелперных Т-клеток (1000 мг/мл) и макрофагов (100 и 1000 мг/мл). Напротив, при концентрациях 100 и 1000 мг/мл наблюдалось уменьшение количества спленоцитов и В-клеток. У самцов F1 воздействие метоксихлора в ходе их вынашивания, вскармливания грудным молоком и кормом начиная с 22-64 суток после беременности (общее воздействие составляло 78 суток) приводило к увеличению клеточного ответа с выработкой антител IgM в селезенке на бараньи эритроциты (100 и 1000 мг/мл) и активности NK-клеток (1000 мг/мл). Вместе с тем имело место снижение конечной массы тела (1000 мг/мл), массы селезенки (1000 мг/мл), массы тимуса (100 и 1000 мг/мл) и количества спленоцитов (1000 мг/мл), В-клеток (100 и 1000 мг/мл), цитотоксических Т-клеток (1000 мг/мл) и NK-клеток (100 и 1000 мг/мл). У самок F1 воздействие метоксихлора приводило к снижению конечной массы тела (1000 мг/мл) и процентного содержания цитотоксических Т-клеток (10, 100 и 1000 мг/мл). Эти результаты демонстрируют, что воздействие метоксихлора в период развития особей и в их взрослом состоянии через пищу модулирует иммунные ответы у крыс Спраг-Дуули. У самцов крыс поколения F1, которые были подвергнуты воздействию в ходе их вынашивания и в послеродовом периоде, иммунологические изменения были более выраженными, чем у самок поколения F0 и F1. У самцов крыс поколения F1 наблюдалось увеличение клеточного ответа с выработкой антител и активности NK-клеток, а также изменение количества субпопуляций клеток в селезенке, при этом подобные изменения не наблюдались у самок поколения F1. По мнению авторов, нарушающие работу эндокринной системы свойства (эстрогенное действие) метоксихлора могут объяснить, почему у самцов крыс поколения F1 воздействие метоксихлора оказало значительное влияние на параметры иммунной системы, в то время как у самок крыс поколений F0 и F1 оно оказывало минимальное влияние. Аналогичным образом, результаты исследования *in vitro*, приведенные в работе Leung-Gurung *et al.* (2018), позволяют предположить, что метаболит метоксихлора, ГФТЭ, может играть ключевую роль в нарушении функции иммунной системы, вызываемом воздействием метоксихлора. Данное исследование дополнительно рассмотрено в добавлении.

150. Прогестерон и эстрадиол, вырабатываемые плацентой человека, играют важную роль для сохранения беременности и развития плода. В плаценте человека 3-бета-гидроксистероиддегидрогеназа 1-го типа (HSD3B1) ответственна за образование прогестерона из прегненолона, а ароматаза (CYP19A1) – за получение эстрадиола из андрогена. По информации, приведенной в работе Liu *et al.* (2016), метоксиклор и его гидроксиклорсодержащий метаболит (ГФТЭ) могут нарушать активность этих двух ферментов. В работе Liu *et al.* (2016) сообщается об исследовании воздействия метоксиклора и ГФТЭ на выработку стероидов в клетках JEG-3 плаценты человека и на активность HSD3B1 и CYP19A1. Метоксиклор и ГФТЭ подавляли выработку прогестерона и эстрадиола в клетках JEG-3. Метоксиклор и ГФТЭ были мощными ингибиторами HSD3B1 со значениями концентрации полумаксимального ингибирования (ИК₅₀), равными (2,339 ± 0,096) мкмоль/л ((808,476 ± 33,182) мкг/л) и (1,918 ± 0,078) мкмоль/л ((609,138 ± 31,759) мкг/л), соответственно. Метоксиклор в количестве 100 мкмоль/л (34,565 мкг/л) не оказывал подавляющего действия на CYP19A1, в то время как ГФТЭ был слабым ингибитором с ИК₅₀, равной (97,16 ± 0,10) мкмоль/л ((30 857 ± 31,759) мкг/л). При использовании прегненолона для определения механизма подавления было обнаружено, что метоксиклор и ГФТЭ являются конкурентными ингибиторами HSD3B1. При использовании кофактора НАД(+) метоксиклор и ГФТЭ были неконкурентными ингибиторами HSD3B1. При использовании тестостерона ГФТЭ был смешанным ингибитором CYP19A1. Авторы пришли к выводу, что метоксиклор и его метаболит ГФТЭ являются мощными ингибиторами HSD3B1 человека, а ГФТЭ – слабым ингибитором CYP19A1.

2.4.2.4 Взаимодействие с другими химическими веществами

151. В работе Nishino *et al.* (2014) было продемонстрировано совместное воздействие трех хорошо известных иммунотоксичных химических загрязнителей окружающей среды: метоксиклора (МОХ), являющегося хлорорганическим соединением, паратиона (ПАРА), являющегося фосфорорганическим соединением, и пиперонилбутоксидом (ПБО), являющегося синергистом сельскохозяйственных инсектицидов, при кратковременном воздействии путем скормливания через желудочный зонд. Семинедельным мышам Balb/cAnN ежесуточно в течение пяти суток подряд вводили через желудочный зонд либо одно, либо два иммунотоксичных химических загрязнителя окружающей среды. На вторые сутки все мыши в каждой группе были иммунизированы бараньими эритроцитами (БЭ), а их ответы с выработкой специфичных к БЭ IgM были проанализированы с помощью иммуноферментного анализа и анализа бляшкообразования. Также по экспрессии поверхностных антигенов оценивали количество Т- и В-клеток в селезенках мышей. У мышей, обработанных посредством МОХ + ПАРА и ПБО + МОХ, наблюдали выраженное снижение выработки специфических к БЭ IgM (аддитивность давали как МОХ + ПАРА, так и МОХ + ПБО, но только в сыворотке) и количеств Т- и В-клеток (в случае Т-клеток и общего количества В-клеток аддитивность давали только МОХ + ПАРА, а в случае РНА + В-клеток аддитивность давали только МОХ + ПБО) по сравнению с мышами, которые получали контрольный наполнитель или соответствующее индивидуальное испытываемое вещество. Это свидетельствует о том, что одновременное воздействие нескольких химических загрязнителей окружающей среды увеличивает иммунотоксическое действие химических веществ по сравнению с воздействием каждого отдельного вещества.

152. Известно, что воздействие эстрогенов и эстрогенных загрязнителей на эмбриональной стадии развития феминизирует половое поведение у взрослых самцов японских перепелов. В работе Halldin *et al.* (2005) сообщается о введении метоксиклора в перепелиные яйца до начала половой дифференциации головного мозга в дозе 150 мкг/г яйца, а затем о исследовании полового поведения и других отклонений в работе репродуктивной системы у взрослых самцов. Во втором эксперименте авторы вводили такую же дозу метоксиклора вместе с 10 мкг/г яйца полихлорированного бифенила (ПХБ) в коммерческой смеси под названием «Клофен А50» (СА50), а также отдельно саму СА50. Ни метоксиклор, ни СА50 сами по себе не оказывали каких-либо значительных действий, но при их совместном введении наблюдались значительные изменения в половом поведении самцов: в частности, наблюдалось значимое снижение ($p = 0,0010$) количества успешных попыток садки и движений в ходе клоакального контакта. По мнению авторов, по-видимому, индукция в эмбрионах биотрансформационных ферментов с помощью СА50 приводила к увеличению превращения метоксиклора в более эстрогенный метаболит 2,2-бис-(*p*-гидроксифенил)-1,1,1-трихлорэтан (ГФТЭ).

153. У мышей, получавших 25 мг/кг/сутки метоксиклора через желудочный зонд в суспензии на основе оливкового масла вместе с 12 мг/кг/сутки бромфенвинфоса в течение шести недель, воспалительные инфильтраты печени были больше и плотнее, чем это наблюдалось у мышей, получавших только бромфенвинфос (Zaleska-Freljan *et al.*, 1983, цитируется по ATSDR, 2002). В обеих группах, подвергнутых обработке, наблюдались незначительные изменения в почках с одинаковой частотой и тяжестью. Группа с обработкой только метоксиклором в этом исследовании не использовалась. Наблюдаемые в этом исследовании воспалительные инфильтраты в печени не наблюдались в других исследованиях, ограничивающихся воздействием только метоксиклора, а значит, их можно интерпретировать как результат совокупного воздействия метоксиклора и бромфенвинфоса (ATSDR, 2002).

154. Совместное токсическое действие двухкомпонентных смесей метоксихлора (МОХ) и других пестицидов (включая органофосфаты и другие хлорированные углеводороды) на острую летальность было исследовано на мышах (Keplinger and Deichmann, 1967, цитируется по ATSDR, 2002). После определения значений пероральной ЛД₅₀ для отдельных соединений двухкомпонентные смеси (с компонентами в эквитоксических дозах, исходя из значений ЛД₅₀), суспендированные в кукурузном масле, вводили натошак мышам через желудочный зонд в тех же диапазонах доз, что и отдельные соединения. Исходя из предположения о совместном аддитивном действии, для каждой смеси вычисляли расчетное значение ЛД₅₀ и сравнивали его с наблюдаемым значением ЛД₅₀. Авторы рассмотрели биологическую изменчивость и другие факторы и выбрали коэффициенты $\leq 0,57$ как свидетельствующие о значимо сниженной степени токсичности или антагонизма, а коэффициенты $\geq 1,75$ как свидетельствующие о синергизме. Отношение расчетного к наблюдаемому значению ЛД₅₀ для смеси МОХ/ДДТ (0,66) свидетельствовало о действии, не превышающем аддитивное (то есть о взаимной защите). Значения отношения для смесей МОХ/альдрин (0,81), МОХ/диазинон (0,82), МОХ/малатион (0,84), МОХ/токсафен (0,92) и МОХ/арамит (1,25) были близки к 1,00, что свидетельствовало о совместном аддитивном действии. Значения отношения для смесей МОХ/паратион (1,51), МОХ/дельнав (1,96), МОХ/дильдрин (2,06) и МОХ/хлордан (2,26) свидетельствовали о совместном действии, превышающем аддитивное (то есть о потенцировании или синергизме).

155. При пероральном введении метоксихлора крысам, ранее прошедшим обработку четыреххлористым углеродом, наблюдались ДДТ-подобные неврологические симптомы (Lehman, 1952, цитируется по ATSDR, 2002). Кроме того, было обнаружено, что метоксихлор накапливается в жире и печени в количествах, примерно в 15-19 раз превышающих уровни, наблюдаемые у контрольных животных. Как известно, четыреххлористый углерод инактивирует определенные печеночные ферменты (СУР или цитохромы Р450), которые метаболизируют ксенобиотики, тем самым увеличивая период их удержания в организме. Эти данные позволяют предположить, что четыреххлористый углерод и другие химические вещества, которые подавляют метаболизм метоксихлора, могут повышать риск развития нейротоксичности (ATSDR, 2002).

2.4.2.5 Сводная информация о неблагоприятном воздействии на здоровье человека

156. Исходя из имеющихся данных экспериментальных исследований, невозможно сделать однозначный вывод о том, является ли метоксихлор канцерогенным для животных или людей. Упомянутые выше эпидемиологические исследования позволили предположить о наличии связи, но из-за ограниченности данных исследований не было выявлено однозначной причинно-следственной связи в отношении канцерогенного потенциала метоксихлора. Исходя из полученных на животных данных, генотоксический потенциал метоксихлора, по-видимому, незначителен. Полученные на животных и *in vitro* данные убедительно свидетельствуют о том, что метоксихлор может оказывать неблагоприятное воздействие на развитие, гистопатологию и функцию репродуктивной системы человека (вероятно, посредством эстрогенного механизма действия). Последствия для репродуктивной системы свидетельствуют о вмешательстве в нормальное функционирование эстрогенов или андрогенов. Было показано, что метоксихлор вызывает поведенческие изменения у приматов. В некоторых определенных случаях одновременное воздействие метоксихлора с другими химическими загрязнителями окружающей среды приводило к аддитивному действию.

3. Обобщение информации

157. Метоксихлор является хлорорганическим пестицидом, который использовался в качестве замены ДДТ. В ряде стран его применение было ограничено/запрещено в течение более 15 лет. В материалах, полученных в ответ на призыв о представлении информации (представление информации согласно приложению Е (2019 год)), ни одна из Сторон не указала на то, что метоксихлор применяется в настоящее время. Вместе с тем, судя по результатам поиска литературы, проведенного в целях подготовки проекта характеристики рисков, случаи применения метоксихлора в последнее время могли иметь место в некоторых странах. В 1975 году три компании из Соединенных Штатов произвели 2500 тонн метоксихлора. В 1991 году производство сократилось до 193 тонн. Производство метоксихлора в Соединенных Штатах в период после 1992 года и вплоть до его запрета в 2000 году значительно сократилось. Какая-либо информация о производстве или применении метоксихлора в настоящее время в глобальном масштабе в открытых источниках отсутствует. Метоксихлор не встречается в естественном виде в окружающей среде. Он высвобождается в окружающую среду главным образом в результате его применения в качестве пестицида при выращивании сельскохозяйственных культур и животных. В небольших объемах выбросы метоксихлора в окружающую среду могут иметь место во время его производства, приготовления, хранения, транспортировки и утилизации. Исходя из того что, по ретроспективным оценочным данным, максимальный объем производства метоксихлора во всем мире составлял 8000 тонн в год (примерно в 1975 году), пиковые уровни его выбросов в атмосферу в ходе производства, по оценкам, составляли в прошлом до 4 тонн в год. В 2018 году в Соединенных Штатах объем выбросов метоксихлора в ходе утилизации в местах его производства или за их пределами (или других выбросов) в общей сложности составлял 1,04 тонны (US EPA, 2020a).

158. Метоксиклор отличается высокой гидрофобностью. Исходя из его физико-химических свойств, вероятнее всего, он будет распространен в отложениях и биоте. Предполагается, что метоксиклор образует сильные связи с частицами почвы. Вместе с тем содержащие его частицы почвы могут выдуваться ветром или переноситься дождевой водой или талым снегом в реки и озера. Кроме того, данные мониторинга свидетельствуют о вымывании метоксиклора из почвы. Судя по относительно низкому значению давления его паров, метоксиклор обладает низким потенциалом улетучивания в атмосферу. Вместе с тем, судя по концентрациям, обнаруженным в удаленных районах, метоксиклор подвержен атмосферному переносу.

159. Данные моделирования (модель BLOWN 2, 3 и 6) указывают на то, что метоксиклор, вероятнее всего, не способен к быстрому биоразложению и поэтому является потенциально стойким веществом. Темпы гидролиза метоксиклора считаются весьма незначительными. Хотя, как представляется, темпы фотоллиза метоксиклора являются средними, ожидается, что фотоллиз не будет значительно способствовать процессу разложения, поскольку он происходит лишь в верхнем слое воды. Метоксиклор может подвергаться фотоллизу на поверхности почв, что подтверждается материалами исследований, в которых сообщается о фотоллизе сухих пленок метоксиклора под воздействием солнечного света и о фоторазложении его структурного аналога (этоксиклора) в почве. Вместе с тем предполагается, что на глубинах более нескольких миллиметров фоторазложение метоксиклора в почве происходить не будет. Результаты лабораторных исследований, проводившихся с использованием подхода с позиций весомости доказательств, основанного на научных фактах и данных, и данные мониторинга указывают на стойкость метоксиклора в отложениях в аэробной среде и его возможную стойкость в некоторых отложениях в анаэробной среде. Данные измерений свидетельствуют о том, что метоксиклор по-прежнему обнаруживается в поверхностных водоемах Европы и Канады, а также в подземных водах Франции спустя годы после того, как его производство было прекращено, что, соответственно, в некоторой степени служит доказательством стойкости этого вещества в воде. Данные мониторинга одного из арктических озер и поверхностного слоя морских вод в регионе, охватывающем северную часть Тихого океана до Северного Ледовитого океана, также указывают на то, что это вещество может быть стойким в поверхностных водах и компонентах морской водной среды. Результаты лабораторных исследований, проводившихся с использованием подхода с позиций весомости доказательств, основанного на научных фактах и данных, и данные мониторинга указывают на возможную стойкость метоксиклора в некоторых почвах с аэробными условиями. Однако присутствие метоксиклора в поверхностных водах, морской воде и почве, о чем говорилось выше, также может быть результатом его переноса на большие расстояния.

160. Метоксиклор является сильным липофильным веществом с экспериментальным значением $\log K_{ow}$, равным 5,08. Прогнозное значение ФБА (9001 л/кг), полученное с помощью метода Арно-Гоба (высшие трофические уровни), указывает на возможность биоаккумуляции метоксиклора в водных организмах (ФБА > 5000). Значения ФБК для метоксиклора варьируются в широких пределах среди водных видов, что обусловлено видовыми различиями в плане способности к метаболизму и экскреции метоксиклора (диапазон ФБК: 667-8300). Лабораторные исследования указывают на то, что метоксиклор обладает способностью к биоаккумуляции в организме некоторых видов рыб со значениями ФБК > 5000. Кроме того, вспомогательная информация, в частности значение ФБК, составляющее у двусторчатого моллюска *Mytilus edulis* 12 000, и среднее значение ФБК, составляющее 6945 (диапазон: 5000-8570) у брюхоногих моллюсков *Physa integra*, указывает на возможность биоаккумуляции метоксиклора в организме водных беспозвоночных. Способность метоксиклора к биоаккумуляции в сочетании с его высокой токсичностью и высокой экотоксичностью дает повод для беспокойства. Токсикокинетические и метаболические исследования позволяют предположить, что метоксиклор не накапливается в организме млекопитающих.

161. Предположительно, метоксиклор существует как в парообразной, так и во взвешенной фазе (в связанном со взвешенными частицами состоянии) и – в меньшей степени – в парообразной фазе в атмосфере. Несмотря на то, что прогнозы по моделям свидетельствуют о низком ППБР, данные мониторинга указывают на наличие переноса метоксиклора в удаленные районы (Арктику и Антарктику). Присутствие метоксиклора в удаленных районах может объясняться атмосферным переносом в газообразной фазе или со взвешенными частицами в сухие периоды и периоды снижения активности фотолитических процессов. Кроме того, учитывая стойкость вещества в воде (судя по замерам в поверхностных водоемах Европы и Канады после его запрещения) и тот факт, что совокупная концентрация обнаруженных в одном из арктических озер метоксиклора, эндосульфана и пентахлоранизола составляет 0,017-0,023 нг/л, а также измеренный уровень метоксиклора в Северном Ледовитом океане и арктических морях (диапазон концентраций: < ПОМ-0,38 нг/л (среднее значение: $0,15 \pm 0,11$ нг/л), также существует возможность переноса на большие расстояния с водой и океаническими течениями. Учитывая отсутствие известных местных или региональных источников, обнаружение метоксиклора в пробах из окружающей среды и образцах водной биоты из Арктики и Антарктики является результатом переноса метоксиклора в окружающей среде на большие расстояния.

162. Метоксиклор часто обнаруживается в окружающей среде и биоте по всему миру. Он был обнаружен во многих экологических матрицах всего мира, в том числе в Арктике (в воздухе, снеге, ледяных кернах, водах озер и морей, образцах биоты (наземной, пернатой и морской)) и Антарктике (в образцах морской биоты и молоке морских слонов). В 2016-2017 годах среди трех контролируемых инсектицидов самым

распространенным в атмосфере был метоксиклор. Кроме того, в 1993-1995 годах он был обнаружен в арктическом воздухе в более высокой концентрации, чем такой СОЗ, как эндрин. Данные об экологических тенденциях отсутствуют, а имеющиеся данные мониторинга недостаточны для того, чтобы сделать вывод о тенденциях. Однако в период с 1999 по 2014 год наблюдалось увеличение концентрации метоксиклора в организме южных морских слонов в Антарктике. Данные о тенденциях в отношении содержания метоксиклора в организме человека отсутствуют.

163. Люди подвергаются воздействию метоксиклора в основном при потреблении загрязненных продуктов питания и питьевой воды, однако воздействие происходит и внутри помещений за счет контакта с пылью и содержащимися в воздухе аэрозолями, а также при попадании пыли и частиц почвы пероральным путем. Маленькие дети могут играть рядом с землей и поэтому, по всей вероятности, в большей степени, чем взрослые, соприкасаются с грязью и пылью. Дети также могут преднамеренно или непреднамеренно проглотить пыль или частицы почвы с низким содержанием метоксиклора. Метоксиклор был обнаружен в сыворотке крови, жировых тканях, пуповинной крови и грудном молоке человека. Дети могут подвергаться воздействию метоксиклора в утробе через плаценту, а после рождения – посредством грудного вскармливания.

164. Метоксиклор обладает высокой токсичностью для водных беспозвоночных и рыб. Из всех видов самой высокой чувствительностью ($OK_5 = 0,37$ мкг/л (или 370 нг/л)) обладают пресноводные членистоногие. Предполагается, что метоксиклор вызывает эндокринные нарушения, сказывающиеся на фертильности, росте и развитии рыб, земноводных и морских ежей. Хотя метоксиклор является практически нетоксичным веществом для птиц при остром или подостром воздействии, токсическое воздействие на их репродуктивную систему не проверено опытным путем. Исследования на животных указывают на то, что метоксиклор в высоких дозах способен вызывать неврологические нарушения (тремор, конвульсии), однако большинство исследований подтверждают, что репродуктивная система является наиболее чувствительной целью для метоксиклора. Возникающие при этом виды воздействия на репродуктивную систему свидетельствуют о вмешательстве в нормальное функционирование эстрогенов или андрогенов. Кроме того, воздействие метоксиклора на крыс в период их развития и на их взрослых особей через пищу модулирует иммунные ответы. Кроме того, наблюдения за крысами показывают, что метоксиклор может способствовать трансгенеративному эпигенетическому наследованию болезни и связанных эпимутаций спермы.

165. Хотя метоксиклор не обладает канцерогенными свойствами в отношении людей, результаты эпидемиологических исследований позволяют предположить наличие связи, но из-за ограниченности данных исследований не было выявлено однозначной причинно-следственной связи. Исходя из полученных на животных данных, генотоксический потенциал метоксиклора, по-видимому, незначителен. Полученные на животных и *in vitro* данные убедительно свидетельствуют о том, что метоксиклор может оказывать неблагоприятное воздействие на развитие, гистопатологию и функцию репродуктивной системы человека (вероятно, посредством эстрогенного механизма действия). Последствия для репродуктивной системы свидетельствуют о вмешательстве в нормальное функционирование эстрогенов или андрогенов. Установлено, что метоксиклор является нейротоксикантом в больших дозах. По сообщениям, в более низких дозах он вызывал у приматов изменение когнитивных функций на чувствительных стадиях жизни. В некоторых определенных случаях одновременное воздействие метоксиклора на другие химические вещества в окружающей среде приводило к возникновению аддитивного эффекта. Для метоксиклора ВОЗ (WHO, 2004) было установлено значение ПСД, равное 0,005 мг/кг/сутки¹⁹, исходя из УННВ, равного 5,01 мг/кг/сутки, для токсичного действия на материнский организм у кроликов. При отнесении 10% ПСД к питьевой воде нормативное значение составляет 20 мкг/л.

166. Уровень метоксиклора, обнаруженного в питьевой воде в Словакии, превышает общепринятый в ЕС стандарт качества в отношении отдельных пестицидов. Сравнение измеренных уровней метоксиклора в окружающей среде или потребляемых человеком продуктах питания с (эко)токсикологическими данными указывает на то, что его концентрация в потребляемых человеком продуктах питания или поверхностных водах в некоторых случаях была выше значений СД или ПБК, установленных авторами. Это позволяет предположить наличие потенциального риска для населения и водных организмов. Вместе с тем следует отметить, что при использовании имеющихся в настоящее время методов приемлемое пороговое значение содержания веществ, являющихся СОЗ, в окружающей среде невозможно определить в количественном выражении с достаточной степенью достоверности для определения приемлемого уровня риска. Действительно, как показывает опыт в отношении веществ, являющихся СОЗ, они могут вызывать конкретные опасения, которые могут возникать из-за их способности накапливаться в отдельных частях окружающей среды, и последствия такого накопления непредсказуемы в долгосрочной перспективе. Прекращение выбросов не обязательно приведет к снижению концентрации веществ, поэтому на практике такое накопление трудно обратить вспять.

¹⁹ Следует отметить, что МОУ, установленный АРТВЗ (ATSDR, 2002), и СД, установленная АОС США (IRIS, 2003), также составляют 0,005 мг/кг/сутки.

167. Кроме того, вещества, являющиеся СОЗ, могут загрязнять удаленные районы, которые следует охранять от дальнейшего загрязнения опасными веществами в результате деятельности человека, так как непреходящая ценность девственной среды нуждается в защите. Эти специфические опасения возникают, в частности, в отношении веществ, которые могут проявлять способность сохраняться в течение длительного периода времени и биоаккумулироваться в биоте, а также приводить к токсическому воздействию по прошествии более длительного времени и в более широких пространственных масштабах, чем вещества, не обладающие этими свойствами. Обнаружение этих последствий на раннем этапе может быть трудной задачей из-за длительного воздействия при, как правило, низких концентрациях и продолжительного жизненного цикла видов, составляющих верхнюю часть пищевой цепи. Поэтому концентрации метоксихлора в арктической и антарктической биоте и организме человека указывают на возможность неблагоприятного воздействия на дикую флору и фауну и людей. Метоксихлор был также обнаружен в яйцах морской черепахи, находящейся на грани полного исчезновения, жировых тканях крокодилов, обитающих в одной из горячих точек биоразнообразия Южной Африки, и в воздухе двух национальных парков в горных районах на юго-востоке Бразилии, где обитают сотни исчезающих видов и многие эндемичные виды, исходя из чего можно предположить, что он представляет опасность для этих видов.

168. С учетом присущих ему свойств метоксихлор, вероятно, приводит к значительным неблагоприятным последствиям для окружающей среды и может привести к таким значительным неблагоприятным последствиям для здоровья человека, которые служат основанием для принятия мер в глобальном масштабе.

4. Окончательное заключение

169. Метоксихлор не встречается в естественном виде в окружающей среде. Он высвобождается в окружающую среду главным образом в результате его применения в качестве пестицида при выращивании сельскохозяйственных культур и животных. В небольших объемах выбросы метоксихлора в окружающую среду могут иметь место во время его производства, приготовления, хранения, транспортировки и утилизации. Метоксихлор является стойким и биоаккумулируемым, токсичным для водных организмов и сухопутных животных (включая людей) веществом и переносится в окружающей среде на большие расстояния, в результате чего выбросы этого вещества приводят к проблеме трансграничного загрязнения также и в отдаленных районах. В глобальных масштабах присутствие и распространение метоксихлора отмечается у человека, видов дикой природы и в окружающей среде. Данные об обнаружении включают измерения, проведенные в Арктике и Антарктике.

170. Метоксихлор часто обнаруживается в окружающей среде и биоте по всему миру. Он был обнаружен во многих экологических матрицах всего мира, в том числе в Арктике (в воздухе, снеге, ледяных ядрах, водах озер и морей, образцах биоты (наземной, пернатой и морской)) и Антарктике (в образцах морской биоты и молоке морских слонов). Метоксихлор был обнаружен в сыворотке крови, жировых тканях, пуповинной крови и грудном молоке. Он был также обнаружен в потребляемых человеком продуктах питания, в том числе в питьевой воде и грунтовых водах.

171. Предметом беспокойства являются его некоторые последствия, включая токсическое воздействие на репродуктивную функцию, в том числе потенциальные эндокринные нарушения, модулирование иммунных реакций и возможное содействие трансгенеративному эпигенетическому наследованию болезней и связанных эпимутаций спермы, а также изменение когнитивных функций. Метоксихлор также токсичен для водных организмов. Поскольку метоксихлор обладает свойствами СОЗ, его концентрации в арктической и антарктической биоте и организме человека указывают на возможность неблагоприятного воздействия на дикую флору и фауну и людей. Метоксихлор был также обнаружен в яйцах морской черепахи, находящейся на грани полного исчезновения, жировых тканях крокодилов, обитающих в одной из горячих точек биоразнообразия Южной Африки, и в воздухе двух национальных парков в горных районах на юго-востоке Бразилии, где обитают сотни исчезающих видов и многие эндемичные виды, исходя из чего можно предположить, что он представляет опасность для этих видов.

172. Метоксихлор ограничен/запрещен в ряде стран более 15 лет. Вместе с тем, судя по результатам поиска литературы, случаи применения метоксихлора в последнее время могли иметь место в некоторых странах. Поскольку метоксихлор демонстрирует стойкость и способность к переносу на большие расстояния, принятые на национальном или региональном уровне меры недостаточны для того, чтобы обеспечить на высоком уровне охрану окружающей среды и здоровья человека, что, соответственно, требует действий более широкого международного сообщества.

173. С учетом стойкости, биоаккумуляции, токсичности для водных организмов и сухопутных животных (включая людей) и широкого присутствия в экологических нишах, в том числе в удаленных районах, делается вывод о том, что использование метоксихлора может приводить к значительным неблагоприятным последствиям для здоровья человека и окружающей среды, которые требуют глобальных действий.

References*

- Abong'o DA, Wandiga SO, Jumba IO, Van den Brink PJ, Nazariwo BB, Madadi VO, Wafula GA, Kylin H and Nkedi-Kizza P (2015): Organochlorine pesticide residue levels in soil from the Nyando River Catchment, Kenya. *Africa Journal of Physical Sciences* 2 (1) (2015) 18-32. ISSN 2313-3317.
- Adekunle AS, Oyekunle JAO, Ola IJ, Obisesan OR and Maxakato NW (2018): Determination of polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) and organochlorine pesticides (OCPs) in some personal care products in Nigeria. *Toxicology Reports* 5 (2018) 994-1001. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2018.10.003>.
- Adeleye AO, Sosan MB, Oyekunle JAO (2019): Occurrence and Human Health Risk of Dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) and Hexachlorocyclohexane (HCH) Pesticide Residues in Commonly Consumed Vegetables in Southwestern Nigeria. *Journal of Health and Pollution* 9(23):190909 <https://doi.org/10.5696/2156-9614-9.23.190909>.
- Adu-Kumi S, Kares R, Literak J, Boruvkova J, Yeboah PO, Carboo D, Akoto O, Darko G, Osae S and Klanova J (2012): Levels and seasonal variations of organochlorine pesticides in urban and rural background air of southern Ghana. *Environmental Science Pollution Research* (2012) 19: 1963-1970. <https://doi.org/10.1007/s11356-012-1013-y>.
- Affum AO, Acquah SO, Osae SD, Kwaansa-Ansah EE (2018): Distribution and risk assessment of banned and other current-use pesticides in surface and groundwaters consumed in an agricultural catchment dominated by cocoa crops in the Ankobra Basin, Ghana. *Science of the Total Environment* 633 (2018) 630-640. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.03.129>.
- Altschuh J, Bruggemann R, Santl H, Eichinger G and Piringer OG (1999): Henry's law constants for a diverse set of organic chemicals: experimental determination and comparison of estimation methods. *Chemosphere* 39(11): 1871-1887.
- AMAP (1998): AMAP Assessment Report: Arctic Pollution Issues. Chapter 6, Persistent Organic Pollutants. Arctic Monitoring and Assessment Programme (AMAP), Oslo, Norway, 859 pages. ISBN 82-7655-061-4 <https://www.amap.no/documents/doc/amap-assessment-report-arctic-pollution-issues/68>.
- Anderson RL and DeFoe DL (1980): Toxicity and bioaccumulation of endrin and methoxychlor in aquatic invertebrates and fish. *Environmental Pollution (Series A), Ecological and Biological*, 22(2), 111-121. [https://doi.org/10.1016/0143-1471\(80\)90187-7](https://doi.org/10.1016/0143-1471(80)90187-7).
- Annex E (2019): Annex E information (risk profile) on methoxychlor. Submission of information from Parties and observers as specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention, available at: <http://chm.pops.int/TheConvention/POPsReviewCommittee/Meetings/POPRC15/POPRC15Followup/AnnexEriskprofileinfosubmission/tabid/8225/Default.aspx>.
- Annex E (2020): Annex E information (risk profile) on methoxychlor. Submission of information from Parties and observers as specified in Annex E to the Stockholm Convention pursuant to Article 8 of the Convention.
- Anway MD, Cupp AS, Uzumcu M and Skinner MK (2005): Epigenetic transgenerational actions of endocrine disruptors and male fertility. *Science* 308(5737):1466-1469. <https://doi.org/10.1126/science.1108190>.
- Aoyama H, Hojo H, Takahashi KL, Shimizu-Endo N, Araki M, Takeuchi-Kashimoto Y, Saka M and Teramoto S (2012). Two-generation reproduction toxicity study in rats with methoxychlor. *Congenital Anomalies* 2012; 52, 28-41.
- Archer SR, McCurley WR and Rawlings GD (Monsanto Research Corp.) (1978): Source assessments: Pesticide manufacturing air emissions: overview and prioritization, Report EPA-600/2-78-004d, Washington, DC, U.S. Environmental Protection Agency. March 1978.
- ATSDR (2002): Toxicological Profile for Methoxychlor. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. September 2002. Report, 290 pages. Available at: <http://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp.asp?id=778&tid=151>.
- ATSDR (2012): Addendum to the Toxicological Profile for Methoxychlor. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Environmental Medicine. Atlanta, GA 30333. April 2012. Report, 11 pages. Available at: https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/methoxychlor_addendum.pdf.
- Basheer C, Lee HK and Obbard JP (2002): Determination of organochlorine pesticides in seawater using liquid-phase hollow fibre membrane microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 968 (2002) 191-199.

* В целях сокращения расходов список литературы и приложение к настоящему документу не переводились.

- Bolor VK, Boadi NO, Borquaye LS and Afful S (2018): Human risk assessment of organochlorine pesticide residues in vegetables from Kumasi, Ghana. *Hindawi, Journal of Chemistry*, Volume 2018, Article ID 3269065, 11 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/3269065>.
- Bomberger DC, Gwinn JL, Mabey WR, Tusé D and Chou TW (1983): *Environmental Fate and Transport at the Terrestrial-Atmospheric Interface*. ACS Symposium Series; American Chemical Society: Washington, DC, 1983. 225: 197-214.
- Boyd-Boland AA, Magdic S and Pawliszyn JB (1996): Simultaneous determination of 60 pesticides in water using solid-phase microextraction and gas chromatography-mass spectrometry. *Analyst*, 21, 929-938.
- Brown LM, Blair A, Gibson R, Everett GD, Cantor KP, Schuman LM, Burmeister LF, Van Lier SF, Dick F (1990): Pesticide exposures and other agricultural risk factors for leukemia among men in Iowa and Minnesota. *Cancer Res* 50(20):6585-91.
- Brown T and Wania F (2008): Screening chemicals for the potential to be persistent organic pollutants: a case study of Arctic contaminants. *Environmental Science & Technology*, 42, 5202–5209.
- Buah-Kwofie A, Humphries MS, Combrink X and Myburgh JG (2018): Accumulation of organochlorine pesticides in fat tissue of wild Nile crocodiles (*Crocodylus niloticus*) from iSimangaliso Wetland Park, South Africa. *Chemosphere* 195 (2018) 463-471. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2017.12.084>.
- Cabrera-Rodriguez R, Luzardo OP, Almeida-Gonzalez M, Boada LD, Zumbado M and Henriquez-Hernandez LA (2020): Database of persistent organic pollutants in umbilical cord blood: Concentration of organochlorine pesticides, PCBs, BDEs and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Data in brief* 28(2020)104918. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2019.104918>.
- Carreño J, Rivas A, Granada A, Lopez-Espinosa MJ, Mariscal M, Olea N and Olea-Serrano F (2007): Exposure of young men to organochlorine pesticides in Southern Spain. *Environmental Research* 103 (2007) 55-61. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2006.06.007>.
- Castañeda-Chávez MDR, Lango-Reynoso F and Navarette-Rodriguez (2018): Hexachlorocyclohexanes, cyclodiene, methoxychlor and heptachlor in sediment of the Alvarado Lagoon System in Veracruz, Mexico. *Sustainability* 2018, 10, 76; <https://doi.org/10.3390/su10010076>.
- Chapin R (1997): The Effects of Perinatal/Juvenile Methoxychlor Exposure on Adult Rat Nervous, Immune, and Reproductive System Function. *Fundamental and Applied Toxicology* 40:138–157. <https://doi.org/10.1006/faat.1997.2381>.
- Chen G (2014): Methoxychlor. Reference Module in Biomedical Sciences. *Encyclopedia of Toxicology* (Third edition), Pages 254–255. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123864543001627>.
- Cheng L, Song W, Rao Q, Zhou J and Zhao Z (2019): Bioaccumulation and toxicity of methoxychlor on Chinese mitten crab (*Eriocheir sinensis*). *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol*, 221:89-95. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.04.002>.
- Cindoruk SS, Sakin AE, Tasdemir Y (2020): Levels of persistent organic pollutants in pine tree components and ambient air. *Environmental Pollution* 256 (2020) 113418. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.113418>.
- Damgaard IN, Skakkebaek NE, Toppari J, Virtanen HE, Shen H, Schramm KW, Petersen JH, Jensen TK, Main KM and the Nordic Cryptorchidism Study Group (2006): Persistent pesticides in human breast milk and Cryptorchidism. *Environmental Health Perspectives*, 114(7), 1133-1138.
- Duodu GO, Goonetilleke A, Ayoko GA (2017): Factors influencing organochlorine pesticides distribution in the Brisbane River Estuarine sediment, Australia. *Marine Pollution Bulletin* 123 (2017) 349-356. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2017.09.022>.
- EC (1998): Council Directive 98/83/EC of 3 November 1998 on the quality of water intended for human consumption. *Office Journal of the European Communities*. Available at: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:31998L0083&from=EN>.
- ECHA (2017): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.11: PBT/vPvB assessment. Version 3.0, June 2017. Available at: https://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r11_en.pdf.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2015): The 2013 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal* 2015;13(3):4038, 169 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2015.4038>.
- EFSA (European Food Safety Authority) (2018): The 2016 European Union report on pesticide residues in food. *EFSA Journal* 2018;16(7):5348, 103 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5348>.

- EFSA (European Food Safety Authority) (2020): The 2018 European Union report on pesticide residues in food. EFSA Journal 2020;18(4):6057, 139 pp. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2020.6057>.
- Eldakroory SA, El Morsi DA, Abdel-Rahman RH, Roshdy S, Gouida MS and Khashaba EO (2017): Correlation between toxic organochlorine pesticides and breast cancer. Human & experimental toxicology 36(12): 1326-1334.
- Enbaia S, Ahmad M, Abusrwil A, Omar AA and Amra HA (2014): Determination of organochlorine pesticide residues in Libyan fish. International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences 2014; 3(10):198-212.
- Environment Agency (2014): Bioaccumulation of chemicals in fish: Investigation of the dependence of depuration rate constant on lipid content of fish. Environment Agency October 2014, ISBN: 978-1-84911-333-5. Available at: https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/366135/Bioaccumulation_in_fish_report.pdf.
- EU Pesticides Database (2019): Pesticide EU-MRLs according to Regulation (EC) No 396/2005. Directorate General for Health and Consumers, European Union, Brussels, Belgium. Available at: <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=pesticide.residue.CurrentMRL&language=EN&pestResidueId=158>.
- Fei X, Chung H and Taylor HS (2005): Methoxychlor Disrupts Uterine Hoxa10 Gene Expression. Endocrinology, 146(8), pp. 3445–3451. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0341>.
- Filho KCM, Metcalfe CD, Metcalfe TL, Muelbert MMC, Robaldo RB, Martinez PE, Colares EP and Bianchini A (2009): Lactational transfer of PCBs and chlorinated pesticides in pups of southern elephant seals (*Mirounga leonina*) from Antarctica. Chemosphere 75(5), 610–616. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2009.01.032>.
- Frankel TE, Bohannon ME and Frankel JS (2020): Assessing the Impacts of Methoxychlor Exposure on the Viability, Reproduction, and Locomotor Behavior of the Seminole Ramshorn Snail (*Planorbella duryi*). Environ Toxicol Chem 39:220–228. <https://doi.org/10.1002/etc.4613>.
- Freire C, Koifman RJ, Sarcinelli PN, Simoes Rosa AC, Clapauch R and Koifman S (2013): Long-term exposure to organochlorine pesticides and thyroid status in adults in a heavily contaminated area in Brazil. Environmental Research 127:7–15. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2013.09.001>.
- Gaido KW, Maness SC, McDonnell DP, Dehal SS, Kupfer D and Safe S (2000): Interaction of methoxychlor and related compounds with estrogen receptor α and β , and androgen receptor: Structure-activity studies. Mol Pharmacol 58(1):852-858.
- Gao Y, Zheng H, Xia Y, Chen M, Meng XZ and Cai M (2019): Spatial distributions and seasonal changes of current use pesticides from the North Pacific and the Arctic Oceans. JGR Atmospheres, 124(6), 9716-9729. <https://doi.org/10.1029/2018JD030186>.
- García-Besné G, Valdespino C and Rendón-von Osten J (2015): Comparison of organochlorine pesticides and PCB residues among hawksbill (*Eretmochelys imbricata*) and green (*Chelonia mydas*) turtles in the Yucatan Peninsula and their maternal transfer. Marine Pollution Bulletin 91 (2015) 139–148. <http://dx.doi.org/10.1016/j.marpolbul.2014.12.015>.
- Golub MS, Hogrefe CE, Germann SL, Lasley BL, Natarajan K and Tarantal AF (2003): Effects of Exogenous Estrogenic Agents on Pubertal Growth and Reproductive System Maturation in Female Rhesus Monkeys. Toxicological Sciences 74 (2003), 103–113. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfg090>.
- Golub MS, Germann SL and Hogrefe CE (2004): Endocrine disruption and cognitive function in adolescent female rhesus monkeys. Neurotoxicology and Teratology 26 (2004) 799–809. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2004.07.006>.
- Götz C, Scheringer M, MacLeod M, Wegmann F, Schenker U and Hungerbühler K (2008): Dependence of Persistence and Long-Range Transport Potential on Gas-Particle Partitioning in Multimedia Models. Environmental Science & Technology 2008, 42, 3690–3696.
- Guida YS, Meire RO, Torres JPM and Malm O (2018): Air contamination by legacy and current-use pesticides in Brazilian mountains: An overview of national regulations by monitoring pollutant presence in pristine areas. Environmental Pollution 242 (2018) 19-30. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2018.06.061>.
- Gupta RK, Aberdeen G, Babus JK, Albrecht ED and Flaws J (2007): Methoxychlor and Its Metabolites Inhibit Growth and Induce Atresia of Baboon Antral Follicles. Toxicologic Pathology, 35:649–656, 2007. <https://doi.org/10.1080/01926230701459960>.
- Guth JA, Burkhard N and Eberle O (1976): Experimental models for studying the persistence of pesticides in soils. Proceeding british Crop Protection Council Symposium: persistence of insecticides and herbicides. Monograph 17.

Halldin K, Axelsson J and Brunström B (2005): Embryonic co-exposure to methoxychlor and Clophen A50 alters sexual behavior in adult male quail. *Archives of Toxicology* 79(4), 237-242. <https://doi.org/10.1007/s00204-004-0621-9>.

Helou K, Harmouche-Karaki M, Karake S and Narbonne JF (2019): A review of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls in Lebanon: Environmental and human contaminants. *Chemosphere* 231 (2019) 357-368. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.05.109>.

Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Muir DCG, Compher KM, Li YF, Igarashi M and Kamiyama K (2005): Current-use and legacy pesticide history in the Austfonna Ice Cap, Svalbard, Norway. *Environmental science & technology*, 39(21), 8163–8169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16294850>.

Howard PH (1991): Handbook of environmental fate and exposure data for organic chemicals. Volume III Pesticides. CRC Press. ISBN: 0-87371-328-1.

Hoferkamp L, Hermanson MH and Muir DCG (2010): Current use pesticides in Arctic media; 2000–2007. *Science of The Total Environment*, 408(15), 2985–2994. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2009.11.038>.

HSDB (2009): Methoxychlor - Hazardous substances databank (HSDB) number 1173, available at: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/source/hsdb/1173>.

Hung H, Blanchard P, Halsall CJ, Bidleman TF, Stern GA, Fellin P, Muir DCG, Barrie LA, Jantunen LM, Helm PA, Ma J and Konoplev A (2005): Temporal and spatial variabilities of atmospheric polychlorinated biphenyls (PCBs), organochlorine (OC) pesticides and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) in the Canadian Arctic: Results from a decade of monitoring. *Science of The Total Environment*, 342(1–3), 119–144.

IARC (1987): IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. Supplement No. 7. 449 pages. World Health Organisation, International Agency for research on cancer, Lyon, France, 1987. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-Supplements/Overall-Evaluations-Of-Carcinogenicity-An-Updating-Of-Iarc-Monographs-Volumes-1-42-1987>.

Ingermann RL, Bencic DC, Eroschenko VP (1997): Methoxychlor alters hatching and larval startle response in the salamander *Ambystoma macrodactylum*. *Bull Environ Contam Toxicol* 59:815-821.

Ingermann RL, Bencic DC, Eroschenko VP (1999). Methoxychlor effects on hatching and larval startle response in the salamander *Ambystoma macrodactylum* are independent of its estrogenic actions. *Bull Environ Contam Toxicol* 62:578-583.

Inoue Y, Hashizume N, Yoshida T, Murakami H, Suzuki Y, Koga Y, Takeshige R, Kikushima E, Yakata N and Otsuka M (2012): Comparison of bioconcentration and biomagnification factors for poorly water-soluble chemicals using common carp (*Cyprinus carpio* L.). *Arch. Environ. Con. Tox.* 63: 241-248.

IRIS (2003): Chemical Assessment Summary for methoxychlor; CASRN 72-43-5. Integrated Risk Information System (IRIS). U.S. Environmental Protection Agency Chemical Assessment Summary National Center for Environmental Assessment. Available at: https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/subst/0369_summary.pdf.

Jimenez Torres M, Campoy Folgado C, Canabate Reche F, Rivas Velasco A, Cerrillo Garcia I, Mariscal Arcas M and Olea-Serrano F (2006): Organochlorine pesticides in serum and adipose tissue of pregnant women in Southern Spain giving birth by cesarean section. *Science of the Total Environment* 372(2006) 32-38. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2006.07.009>.

Kao CC, Que DE, Bongo SJ, Tayo LL, Lin YH, Lin CW, Lin SL, Gou YY, Hsu WL, Shy CG, Huang KL, Tsai MH and Chao HR (2019): Residue levels of organochlorine pesticides in breast milk and its associations with cord blood thyroid hormones and the offspring's neurodevelopment. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2019, 16, 1438; <https://doi.org/10.3390/ijerph16081438>.

Karickhoff SW, Brown DS and Scott TA (1979): Sorption of hydrophobic pollutants on natural sediments. *Water Research*, (1979) 13 (3), 241-248.

Katagi T (2002): Abiotic hydrolysis of pesticides in the aquatic environment. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 175: 79-261. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12206055>.

Katagi T (2004): Photodegradation of Pesticides on Plant and Soil Surfaces. *Reviews of Environmental Contamination and Toxicology*, 182:1-189. https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-4419-9098-3_1.

Kim JY, Yi BR, Go RE, Hwang KA, Nam KH and Choi KC (2014): Methoxychlor and triclosan stimulates ovarian cancer growth by regulating cell cycle- and apoptosis-related genes via an estrogen receptor-dependent pathway. *Environmental toxicology and pharmacology* 37(2014)1264-1274. <http://doi.org/10.1016/j.etap.2014.04.013>.

- Klasmeier J, Matthies M, MacLeod M, Fenner K, Scheringer M, Stroebe M, Le Gall AC, McKone TE, van de Meent D and Wania F (2006): Application of multimedia models for screening assessment of long-range transport potential and overall persistence. *Environmental Science & Technology*, 40, 53–60.
- Langford KH, Beylich BA, Baek K, Fjeld E, Kringstad A, Hoyfeldt A, Oxnevad S, Thomas KV (2012): Screening of selected alkylphenolic compounds, biocides, rodenticides and current use pesticides. Niva-report 6343/2012, SPFO-report: 1116/2012, TA-2899/2012.
- Leung-Gurung L, Cobb PE, Mourad F, Zambrano C, Muscato Z, Sanchez V, Godde K and Broussard C (2018): Methoxychlor metabolite HPTE alters viability and differentiation of embryonic thymocytes from C57BL/6 mice. *Journal of immunotoxicology*, 15 (1), 104–118. <https://doi.org/10.1080/1547691X.2018.1474978>.
- Lide DR (2007): *CRC Handbook of Chemistry and Physics - a ready-reference book of chemical and physical data*. 88th edition. Boca Raton, CRC Press.
- Liu Q, Krueger HU, Zetzsch C (2005): Degradation study of the aerosol-borne insecticides dicofol and DDT in an aerosol smog chamber facility by OH radicals in relation to the POPs convention. Proceedings to European Geosciences Union, Vienna, 2005. Available at: <https://meetings.copernicus.org/www.cosis.net/abstracts/EGU05/05760/EGU05-J-05760-1.pdf>.
- Liu S, Mao B, Bai Y, Liu J, Li H, Li X, Lian Q and Ge RS (2016): Effects of methoxychlor and its metabolite hydroxychlor on Human placental 3 β -Hydroxysteroid dehydrogenase 1 and aromatase in JEG-3 cells. *Pharmacology* 2016; 97: 126-133. <https://www.karger.com/Article/PDF/442711>.
- Lopez-Espinosa MJ, Granada A, Carreno J, Salvatierra M, Olea-Serrano F, Olea N (2007): Organochlorine pesticides in placentas from Southern Spain and some related factors. *Placenta* 28, 631–638.
- Lopez-Espinosa MJ, Lopez-Navarrete E, Rivas A, Fernandez MF, Nogueras M, Campoy C, Olea-Serrano F, Lardelli P and Olea N (2008): Organochlorine pesticide exposure in children living in southern Spain. *Environmental Research* 106 (2008) 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2007.08.001>.
- Luo D, Pu Y, Tian H, Cheng J, Zhou T, Tao Y, Yuan J, Sun X and Mei S (2016): Concentrations of organochlorine pesticides in umbilical cord blood and related lifestyle and dietary intake factors among pregnant women of the Huaihe River Basin in China. *Environment International* 92-93 (2016) 276-283. <http://doi.org/10.1016/j.envint.2016.04.017>.
- Lyman WJ (1985). *Environmental Exposure From Chemicals*, Vol I. Boca Raton, FL, CRC Press.
- Maltby L, Blake N, Brock TCM and Vand Den Brink PJ (2005): Insecticide species sensitivity distributions: importance of test species selection and relevance to aquatic ecosystems. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 24(2), 379-388.
- Manikkam M, Haque MM, Guerrero-Bosagna C, Nilsson EE, Skinner MK (2014): Pesticide Methoxychlor Promotes the Epigenetic Transgenerational Inheritance of Adult-Onset Disease through the Female Germline. *PLoS ONE* 9(7): e102091. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102091>.
- Mariscal-Arcas M, Lopez-Martinez C, Granada A, Olea N, Lorenzo-Tovar ML, Olea-Serrano F (2010): Organochlorine pesticides in umbilical cord blood serum of women from Southern Spain and adherence to the Mediterranean diet. *Food and Chemical Toxicology* 48(2010)1311-1315. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.02.029>.
- Mills PK and Yang R (2006): Regression analysis of pesticide use and breast cancer incidence in California Latinas. *Journal of environmental health*, 68(6): 15-22.
- Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa (2003): Sources, occurrence, trends and pathways in the physical environment. Northern contaminants program. Canadian Arctic contaminants assessment report II, 361 pages. Available at: <http://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/lrtap/ExpertGroups/hm/1meeting/Physical.pdf>.
- Muir DCG and Yarechewski AL (1984): Degradation of Methoxychlor in Sediments under Various Redox Conditions. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. Taylor & Francis Group, 19(3), 271–295. <https://doi.org/10.1080/03601238409372431>.
- Muir DCG, Teixeira C and Wania F (2004): Empirical and modeling evidence of regional atmospheric transport of current-use pesticides. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 23(10): 2421–2432.
- Mwatibo JM, Green JD (1997): Effects of methoxychlor pre-exposure on sea urchin gametes. *Bull Environ Contam Toxicol* 58:589-595.
- Nalley L, Hoff G, Bigler W, Hull W (1975): Pesticide levels in the omental fat of Florida raccoons. *Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology*, 13 (6): 741–744.
- Nishino R, Fukuyama T, Kosaka T, Hayashi K, Watanabe Y and Kurosawa Y (2014): Effects of short-term oral combined exposure to environmental immunotoxic chemicals in mice. *Journal of Immunotoxicology* 11(4):359-366.

- Nimrod AC, Benson WH (1997): Xenobiotic interaction with and alteration of channel catfish estrogen receptor. *Toxicol Appl Pharmacol* 147:381-390.
- Noren K, Meironyte D (2000): Certain organochlorine and organobromine contaminants in Swedish human milk in perspective of past 20–30 years. *Chemosphere* 40, 1111–1123.
- NRCC (1975): Methoxychlor: its effects on environmental quality by D. R. Gardner, J. R. Bailey ; Subcommittee on Pesticides and Related Compounds. Ottawa: National Research Council of Canada, 1975. NRCC. Publication of the Environmental Secretariat; 0316-0114 ; NRCC No.14102; 164 p.
- Odabasi M and Cetin B (2012): Determination of octanol–air partition coefficients of organochlorine pesticides (OCPs) as a function of temperature: Application to air–soil exchange. *Journal of Environmental Management* 113(30) 432–439.
- OECD (2002): OECD guidelines for the testing of chemicals. Proposal for a new guideline. Phototransformation of chemicals on soil surfaces. Draft document. January 2002. Available at: <http://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/2741541.pdf>.
- OECD (2017): Guidance Document on Aspects of OECD TG 305 on Fish Bioaccumulation, ENV/JM/MONO(2017)16. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 264.
- OECD (2012a): Validation report of a ring test for the OECD 305 dietary exposure bioaccumulation fish test (part i) with additional report including comparative analysis of trout and carp results (part ii), ENV/JM/MONO(2012)20. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 175.
- OECD (2012b): Guidance document on standardized test guidelines for evaluating chemicals for endocrine disruption. ENV/JM/MONO(2012)22. OECD Environment, Health and Safety Publications. Series on Testing and Assessment, No. 150.
- OECD (2013): Validation report of a ring test for the OECD 305 dietary exposure bioaccumulation fish test, additional report including results using a lower feeding rate. ENV/JM/MONO(2013)15. OECD Environment, Health and Safety Publications, Series on Testing and Assessment, No. 191.
- Office of Parliamentary Counsel of Canberra (2013): National Environment Protection (Assessment of Site Contamination) Measure 1999 as amended and in force on 16 May 2013. Schedule B7 - Appendix A3 Derivation of HILs for Organochlorine Pesticides.
- Okazaki K, Okazaki S, Nishimura S, Nakamura H, Kitamura Y, Hatayama K, Nakamura A, Tsuda T, Katsumata T, Nishikawa A and Hirose M (2001): A repeated 28-day oral dose toxicity study of methoxychlor in rats, based on the “Enhanced OECD Test Guideline 407” for screening endocrine-disrupting chemicals. *Archives of Toxicology* 75:513–521. <https://doi.org/10.1007/s002040100273>.
- OSPAR Commission 2002 (2004 Update): OSPAR Background Document on Methoxychlor. Hazardous Substances Series. ISBN 0 946956 99 5. Available at: <https://www.ospar.org/documents?v=6943>.
- Panday P, Khillare PS, Kumar K (2011): Assessment of organochlorine pesticide residues in the surface sediments of river Yamuna in Dehli, India. *Journal of Environmental Protection*, 2011, 2, 511-524. <https://doi.org/10.4236/jep.2011.25059>.
- Parween M, Ramanathan A, Khillare PS, Raju NJ (2014): Persistence, variance and toxic levels of organochlorine pesticides in fluvial sediments and the role of black carbon in their retention. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2014 May;21(10):6525-46. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-2531-6>.
- Pickford DB (2010): Screening chemicals for thyroid-disrupting activity: A critical comparison of mammalian and amphibian models, *Critical Reviews in Toxicology*, 40:10, 845-892, <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.494250>.
- Pinto MI, Vale C, Sontag G, Noronha JP (2016): Pathways of priority pesticides in sediments of coastal lagoons: The case study of Óbidos Lagoon, Portugal. *Marine Pollution Bulletin* 106 (2016) 335-340. <http://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2016.03.028>.
- Plumb RH (1991): The occurrence of appendix IX organic constituents in disposal site ground water. *GWMR* 157-164.za.
- Renberg L, Tarkpea M and Lindén E (1985): The use of the bivalve *Mytilus edulis* as a test organism for bioconcentration studies. I. Designing a continuous-flow system and its application to some organochlorine compounds. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 9(2):171-178.
- Remucal CK (2014): The role of indirect photochemical degradation in the environmental fate of pesticides: a review. *Environmental Science: Processes & Impacts*, 2014, 16, 628. <https://doi.org/10.1039/c3em00549f>.

- Richardson LT and Miller DM (1960): Fungitoxicity of chlorinated hydrocarbon insecticides in relation to water solubility and vapor pressure. Canadian Journal of Botany 38(163-175).
- Ruggirello RM, Hermanson MH, Isaksson E, Teixeira C, Forsström S, Muir DCG, Pohjola V, van de Wal R, and Meijer HAJ (2010): Current use and legacy pesticide deposition to ice caps on Svalbard, Norway. Journal of Geophysical Research, 115, D18308, <https://doi.org/10.1029/2010JD014005>.
- Solomon GM, Weiss PM (2002): Chemical contaminants in breast milk: time trends and regional variability. Environ. Health Perspect. 110, 339–347.
- Salvarani PI, Morgado, F, Vieira LR and Rendon-von Osten J (2019): Organochlorines contaminants in eggs of Hawksbill (*Eretmochelys imbricata*) and Green sea turtles (*Chelonia mydas*) from Mexico coast. Archives of Environmental Contamination and Toxicology (2019) 76:425-434. <https://doi.org/10.1007/s00244-018-00589-3>.
- Savinov V, Muir DCG, Svetochev V, Svetocheva O, Belikov S, Boltunov A, Alekseeva L, Reiersen LO and Savinova T (2011): Persistent organic pollutants in ringed seals from the Russian Arctic. Science of the Total Environment 409 (2011) 2734-2745. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.02.039>.
- Schüürmann G, Ebert RU and Kühne R (2006): Prediction of the sorption of organic compounds into soil organic matter from molecular structure. Environmental Science & Technology, 40(22), 7005-7011.
- Shaker and Elsharkawy (2015): Organochlorine and organophosphorus pesticide residues in raw buffalo milk from agroindustrial areas in Assiut, Egypt. Environmental toxicology and pharmacology 39 (2015) 433-440. <http://doi.org/10.1016/j.etap.2014.12.005>.
- Slovak Republic (2016): Summary report under the protocol on water and health. April 2016. Report, 38 pages. Available at: https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/water/Protocol_reports/reports_pdf_web/2016_reports/Slovakia_Protocol_report_3rd_cycle_28Apr16.pdf.
- Smeets JMW, van Holsteijn I, Giesy JP, Seinen W and van den Berg M (1999): Estrogenic potencies of several environmental pollutants, as determined by vitellogenin induction in a carp hepatocyte assay. Toxicol Sci 50:206-213.
- Sofuoglu A, Cetin E, Bozacioglu SS, Sener GD and Odabasi M (2004): Short-term variation in ambient concentrations and gas/particle partitioning of organochlorine pesticides in Izmir, Turkey. Atmospheric Environment 38 (2004) 4483-4493. <https://doi.org/10.1016/j.atmosenv.2004.05.036>.
- Sokołowski K and Zawilska K (1983): Selective red blood cell aplasia after exposure to the insecticide Muchozol. Acta haematologica Polonica, 14(2), 125–127. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6673469>.
- Steinberg KK, Garza A, Bueso JA, Burse VW and Phillips DL (1989): Serum pesticide concentrations in farming cooperatives in Honduras. Bulletin of Environmental Contamination and Toxicology 42:643-650.
- Strachan WMJ and Huneault H (1979): Polychlorinated Biphenyls and Organochlorine Pesticides in Great Lakes Precipitation. J. Great Lakes Res, 1979. Internat. Assoc. Great Lakes Res. 5(1):61-68.
- Tao Y, Xue B and Yao S (2019): Sedimentary records of historical occurrence and sources of 21 organochlorine pesticides in Lake Taihu, China. Journal of soils and Sediments (2019). <https://doi.org/10.1007/s11368-019-02429-w>.
- Thiombane M, Petrik A, Di Bonito M, Albanese S, Zuzolo D, Cicchella D, Lima A, Qu C, Qi S and De Vivo B (2018): Status, sources and contamination levels of organochlorine pesticide residues in urban and agricultural areas: a preliminary review in central-southern Italian soils. Environmental Science and Pollution Research (2018) 25:26361-26382. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-2688-5>.
- Tremblay N, Ortiz Arana A, González Jáuregui M and Rendón-von Osten J (2017): Relationship between organochlorine pesticides and stress indicators in hawksbill sea turtle (*Eretmochelys imbricata*) nesting at Punta Xen (Campeche), Southern Gulf of Mexico. Ecotoxicology 26, 173–183. <https://doi.org/10.1007/s10646-016-1752-5>.
- Unyimadu JP, Osibanjo O and Babayemi JO (2018) Levels of organochlorine pesticides in brackish water fish from Niger river, Nigeria. Journal of Environmental and Public Health, 9 pages. <https://doi.org/10.1155/2018/2658306>.
- US EPA (1987): Health advisories for 16 pesticides (Including Alachlor, Aldicarb, Carbofuran, Chlordane, DBCP, 1,2-dichloropropane, 2,4-D, Endrin, Ethylene, Dibromide, Heptachlor/Heptachlor epoxide Lindane, Methoxychlor, Oxydemeton-methyl, Pentachlorophenol, Toxaphene and 2,4,5-TP. Washington, DC, US Environmental Protection Agency, Office of Drinking Water, PB87-200176, March 1987.
- US EPA (1988): Guidance for the reregistration of pesticide products containing methoxychlor as the active ingredient. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs. PB89-138523.
- US EPA (1990): Nonoccupational pesticide exposure study (NOPES). Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. EPA/600/3-90/003.

US EPA (2000): Summary for methoxychlor available at: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-09/documents/methoxychlor.pdf>.

US EPA (2004): Methoxychlor Reregistration Eligibility Decision (RED). EPA 738-R-04-010. Washington, DC: US Environmental Protection Agency, Office of Pesticide Programs; 2004. 9 pp. Available at: https://archive.epa.gov/pesticides/reregistration/web/html/methoxychlor_red.html.

US EPA (2012): Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v 4.11. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

US EPA (2019): OPP Pesticide Ecotoxicity Database. The Ecological Fate and Effects Division of the US EPA Office of Pesticide Programs. Available at the following link (consulted in December 2019): <https://ecotox.ipmcenters.org/index.cfm?menuid=5>.

US EPA (2020a): TRI Explorer (2018 Updated Dataset (released April 2020)) [Internet database]. Retrieved from <https://enviro.epa.gov/triexplorer/>, (May 23, 2020).

US EPA (2020b): Chemistry Dashboard/Bioactivity/Toxcast: Models. Available at the following link (consulted in May 2020): <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=72-43-5#bioactivity-toxcast-models>.

Veith GD, DeFoe DL and Bergstedt BV (1979): Measuring and Estimating the Bioconcentration Factor of Chemicals in Fish. Journal of the Fisheries Research Board of Canada. NRC Research Press Ottawa, Canada, 36(9), pp. 1040–1048. <https://doi.org/10.1139/f79-146>.

Vergara EG, Hernandez V, Munkittrick KR, Barra R, Galban-Malagon C, Chiang G (2019): Presence of organochlorine pollutants in fat and scats of pinnipeds from the Antarctic Peninsula and South Shetland Islands, and their relationship to trophic position. Science of the Total Environment 685 (2019) 1276-1283. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.06.122>.

Verschuere K (1996): Handbook of Environmental Data on Organic Chemicals. 3rd edition. New York, NY: Van Nostrand Reinhold Co., 1996., p. 819.

Vorkamp K, Riget F, Glasius M, Pécseli M, Lebeuf M and Muir D (2004): Chlorobenzenes, chlorinated pesticides, coplanar chlorobiphenyls and other organochlorine compounds in Greenland biota. Science of The Total Environment, 331(1–3), 157–175. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2004.03.027>.

Walker WW, Cripe CR, Pritchard PH and Bourquin AW (1988): Biological and abiotic degradation of xenobiotic compounds in in vitro estuarine water and sediment/water systems. Chemosphere, 17(12), pp. 2255–2270. [https://doi.org/10.1016/0045-6535\(88\)90139-7](https://doi.org/10.1016/0045-6535(88)90139-7).

Wang XJ, Bartolucci-Page E, Fenton SE and You L (2006): Altered mammary gland development in male rats exposed to genistein and methoxychlor. Toxicol. Sci., 91, pp. 93-103.

Wauchope RD, Buttler TM, Hornsby AG, Augustijn-Beckers PWM and Burt JP (1992): The SCS/ARS/CES pesticide properties database for environmental decision-making. Rev. Environ. Contam. Toxicol. 123: 1-155.

Weber JB, Wilkerson GG and Reinhardt CF (2004): Calculating pesticide sorption coefficients (Kd) using selected soil properties. Chemosphere 55(2): 157-166.

Wegmann F, Cavin L, MacLeod M, Scherlinger M and Hungerbühler K (2009): The OECD software tool for screening chemicals for persistence and long-range transport potential. Environmental Modeling and Software, 24, 228-237.

Welch HE, Muir DCG, Billeck BN, Lockhart WL, Brunskill GJ, Kling HJ, Olson MP and Lemoine RM (1991): Brown snow: a long-range transport event in the Canadian Arctic. Environmental Science & Technology 25(2), 280–286. American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/es00014a010>.

White KL Jr, Germolec DR, Bookera CD, Hernandez DM, McCay JA, Delclos KB, Newbold RR, Weis C and Guo TL (2005): Dietary methoxychlor exposure modulates splenic natural killer cell activity, antibody-forming cell response and phenotypic marker expression in F0 and F1 generations of Sprague Dawley rats. Toxicology 207 (2), 271–281. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.09.011>.

WHO (2004): Methoxychlor in Drinking-water, Background document for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality. World Health Organisation 2004. WHO/SDE/WSH/03.04/105.

Witek P, Grzesiak M, Kozirowski M, Slomczynska M and Knapczyk-Stwora K (2020) Effect of neonatal exposure to endocrine-active compounds on plasma lipid and steroid concentrations, and morphology of luteal tissue in the adult pig. Domestic Animal Endocrinology 70:106381. <https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2019.07.009>.

Wolfe NL, Zepp RG, Paris DF, Baughman GL and Hollis RC (1977): Methoxychlor and DDT degradation in water: rates and products. Environmental Science & Technology, 11(12), 1077–1081. <https://doi.org/10.1021/es60135a003>.

You L and Bartolucci EJ (2004): Gene expression profiles in mammary gland of male rats treated with genistein and methoxychlor. *Environ. Toxicol. Pharmacol.*, 18, pp. 161-172.

You L, Sar M, Bartolucci EJ, McIntyre BS and Sriperumbudur R (2002): Modulation of mammary gland development in prepubertal male rats exposed to genistein and methoxychlor. *Toxicol. Sci.*, 66, pp. 216-225.

Zama AM and Uzumcu M (2009): Fetal and Neonatal Exposure to the Endocrine Disruptor Methoxychlor causes epigenetic alterations in adult ovarian genes. *Endocrinology* 150(10):4681-4691.

Zeng H, Fu X, Liang Y, Qin L and Mo L (2018): Risk assessment of an organochlorine pesticide mixture in the surface waters of Qingshitan reservoir in Southwest China. *Royal Society of Chemistry Advances*, 2018, 8, 17797. <https://doi.org/10.1039/c8ra01881b>.

Zepp RG, Wolfe NL, Gordon JA and Fincher RC (1976): Light-induced transformations of methoxychlor in aquatic systems. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 24(4): 727-733.

Appendix

Note: This Appendix contains additional information to chapter 2 of the risk profile for methoxychlor.

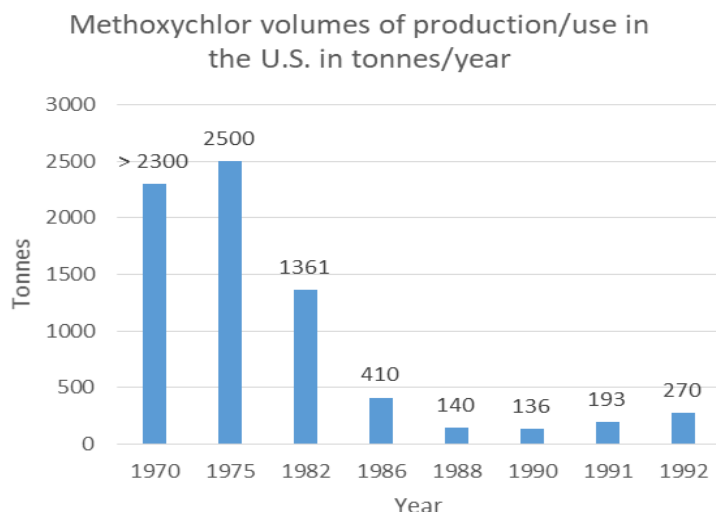
2. Summary information relevant to the risk profile

2.1 Sources

2.1.1 Production, trade, stockpiles

2.1.2 Uses

a)



b)

Late 1970s to early 1980s	1986	1990-1991	1995	References
> 2300 t/y (U.S. production)	230–410 tonnes (use in the U.S.)	136–181 t/y (use in the U.S.)	0.54 tonnes (use in California)	Götz et al., 2008
2495 tonnes (in 1975) (U.S. production)				
8.03 tonnes (in 1978) (imported in the U.S)	226.8–408.2 tonnes (use in the U.S)	193 tonnes (in 1991) (production)		ATSDR, 2002
1361 tonnes (in 1982) (U.S. production)				
		140–270 t/y (between 1988–1992) (U.S. production)		Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa, 2003

Figure 1a) and b): Methoxychlor production/use/import volumes in tonnes per year in the U.S. (Götz *et al.*, 2008; ATSDR, 2002; Minister of Indian Affairs and Northern Development Ottawa, 2003)

2.1.3 Releases to the environment

2.2 Environmental fate

2.2.1 Environmental distribution

Adsorption/desorption

1. Methoxychlor is sparingly soluble in water with a water solubility which is in the range of 0.04–0.302 mg/L (see references in Table 3). Based on its log K_{ow} value of 5.08 (experimental Karickhoff *et al.*, 1979) and 5.67 (predicted with KOWWIN v1.68 estimate; US EPA, 2012), the substance is expected to be hydrophobic with low water solubility and a high adsorption coefficient. Measured average K_{oc} values in pond and river sediments are as follows: 23,000 in sand, 82,000 in coarse silt, 88,000 in medium silt, 93,000 in fine silt and 83,000 in clay (Karickhoff *et al.*, 1979). These K_{oc} values indicate that methoxychlor is expected to adsorb strongly to suspended solids and sediment. Muir and Yarechewski (1984) observed that methoxychlor partitioned rapidly (< 3 days) into sediment following addition to sediment-water systems. In aquatic environments, it is suggested, based on the physicochemical properties discussed here, that methoxychlor will most likely concentrate in sediment and biota.

2. Weber *et al.* (2004) estimated a mean sorption coefficient (K_d) of 2009 in soil for methoxychlor (number of values used for the calculation: 11) which indicates that methoxychlor is tightly bound to soil particles. Modelling data are in agreement with experimental data. EPI Suite KOCWIN v2.00 model (KOCWIN, MCI method; US EPA, 2012) predicts a K_{oc} value of 26,890 L/kg for methoxychlor (equivalent to a log K_{oc} value of 4.43). An experimental log K_{oc} value of 4.9 (Schüürmann *et al.*, 2006) is also reported in EPI Suite (US EPA, 2012). Both of these log K_{oc} values also indicate that methoxychlor is expected to be immobile in soil. However, soil particles that contain methoxychlor can be blown by the wind or be carried by rainwater or melted snow into rivers or lakes (ATSDR, 2002).

Volatilisation

3. Methoxychlor has an experimental Henry's Law constant of 2.03×10^{-7} atm.m³/mol (or 2.06×10^{-2} Pa.m³/mol; wetted wall column-GC) at 25°C (US EPA, 2012). The estimated Henry's Law constant for methoxychlor is 9.75×10^{-8} atm.m³/mol (or 9.88×10^{-3} Pa.m³/mol) at 25°C using EPI Suite HENRYWIN v. 3.20 model (bond method; US EPA, 2012). Both experimental and predicted Henry's Law constant values indicate that methoxychlor can be expected to be non-volatile from water. Furthermore, Bomberger *et al.* (1983) modelled the transport and fate pathways for methoxychlor at the air-terrestrial interface, and the model simulations suggest that the compound is strongly adsorbed to soil and does not leach, and that volatilisation is slow. Based upon its relatively low vapour pressure value (5.56×10^{-3} Pa at 25°C (EPI Suite, MPBPVP v1.43 estimate, modified grain method; US EPA, 2012), methoxychlor has a low potential for volatilisation to the atmosphere. However, concentrations of methoxychlor found in remote regions indicate that atmospheric transport is occurring.

Distribution modelling

4. The Mackay Level III Fugacity Model in EPI Suite (US EPA, 2012) was used in order to model the distribution of methoxychlor. The physico-chemical properties used in the model were the experimental values (if not stated otherwise) reported in Table 3: melting point 87°C; boiling point 346 °C, vapour pressure 5.56×10^{-3} Pa (modelled value); Henry Law Constant 2.06×10^{-2} Pa; water solubility 0.1 mg/l; log K_{ow} 5.08; K_{oc} value 79433 (log 4.9). The degradation half-lives used in the model environment are: air 4.8 hours (or 0.2 days derived by AOPWIN); water 4992 hours (or 208 days (Walker *et al.*, 1988); soil 5040 hours (or 210 days (Guth *et al.*, 1976)); sediment 4944 hours (or 206 days (Muir and Yarechewski, 1984)). If methoxychlor is assumed to be released at equal rates to air, water and soil, the model predicts the following distribution: air 0.058 %, water 6.12 %, soil 75.8% and sediment 18%, indicating that the substance will be mainly distributed to the soil and the sediment. If it is released only to soil, the calculated distribution is very different: air 1.29×10^{-5} %, water 0.0143 %, soil 99.9% and sediment 0.0422%, predicting that the substance will stay in the soil compartment. It should be noted that there is uncertainty in the half-lives in water, in soil and in air.

2.2.2 Persistence

2.2.2.1 Screening information based on modelling data

5. The aerobic biodegradation potential of the substance can be assessed using BIOWIN v4.10 (U.S. EPA, 2012). The predictions from the non-linear model (BIOWIN 2), ultimate biodegradation time (BIOWIN 3) and the MITI non-linear model (BIOWIN 6) can be used as a screening assessment of persistence in accordance with the REACH Guidance Chapter R.11 (ECHA, 2017). The following screening information indicate when a substance may be 'persistent or very persistent':

- (a) BIOWIN 2: 'Does not biodegrade fast' (probability < 0.5) and BIOWIN 3: $\geq$ months (< 2.25 (to 2.75)) or
- (b) BIOWIN 3: $\geq$ months (< 2.25 (to 2.75)) and BIOWIN 6: 'does not biodegrade fast' (probability < 0.5).

6. The predictions for the structure of methoxychlor are BIOWIN 2: 0.0162, BIOWIN 3: 1.5126 and BIOWIN 6: 0.0063. These values are all well below the screening values, indicating that methoxychlor is not expected to biodegrade rapidly and hence is potentially 'persistent or very persistent'.

2.2.2.2 Abiotic degradation

2.2.2.3 Biotic degradation

7. Walker *et al* (1988) investigated the first-order biotic and abiotic degradation rate constants of methoxychlor in estuarine water and sediment/water slurry systems. Test systems used a methoxychlor nominal concentration of approximately 200 µg/L in sterile and non-sterile samples of water and water-sediment systems taken directly from the field (Florida, USA). Either acetone or hexane was used as a carrier solvent to prepare the test solutions (concentration not specified). Sterile samples were prepared by addition of 20ml/L 37% (by weight) formaldehyde solution. Salinity ranged from 15 to 30 g/L. Sediment samples were collected from the top 2 cm of the sediment bed (reflecting aerobic conditions). Flasks containing water-only and water-sediment slurries were placed in a shaker incubator and incubated in the dark at 25°C. The pH was measured at least every other day and was maintained to within ± 0.2 units of the initial pH of the water sample collected. Duplicate samples were removed periodically from each flask and analysed for residual test chemical (non-labelled chemical). Control sediment and water systems (no test chemical or formaldehyde added) were used. Analytical recoveries were $> 85\%$. The first-order rate constant (k_1) for methoxychlor was determined. Identification of degradation products was not studied, only the parent substance was followed in the test. Carbon dioxide formation was not measured in the experiment. The methoxychlor half-lives derived from first-order rate constants in water-only systems were 208 and 8,830 days for non-sterile and sterile conditions, respectively. The derived methoxychlor half-lives derived from first-order rate constants in water-sediment systems were 12.2 and 45.2 days at 25°C for non-sterile and sterile conditions, respectively (under aerobic conditions). The results of this study indicate significantly ($p \leq 0.01$) more degradation in the presence of non-sterile sediment than in the presence of sterile sediment (indicating biotic degradation), and that methoxychlor biodegraded significantly faster in flasks containing non-sterile water-sediment systems than in non-sterile water alone. The presence of non-extracted methoxychlor from sediment was not taken into account in the calculation of the half-lives and the calculated half-lives may therefore not represent the most conservative case for methoxychlor.

8. The study was performed prior to publication of the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) 309 test guideline and therefore cannot be directly assessed against their recommended test design and validity criteria. The nominal water-only concentration exceeds the recommended test concentration of the TG 309 (100 µg/L), and only one concentration was tested. It is not clear whether the test concentration was above the limit of solubility of methoxychlor in the test water. A reference substance and a solvent control were not used. As a consequence, it is not possible to assess the microbial activity and potential adverse effects of the solvent on the microorganisms in the test, although it is noted that solvent was removed by flushing the glass bottles used to prepare the test systems with air or nitrogen prior to adding site water. In addition, the degradation curve and raw data for methoxychlor are not reported and no information is available on the mass balance. It is not possible to say if these values reflect dissipation or degradation half-lives. Due to these significant variations from the current guideline simulation studies (and consequent limitations), the study results cannot be considered as reliable. However, the half-life in water of 208 days has been used as input data for the distribution modelling (Mackay Level III Fugacity Model) and for the OECD Pov and LRTP Screening Tool as this is the best information on half-life available and it is line with monitoring data available on surface waters.

2.2.2.4 Monitoring data

2.2.2.5 Summary on persistence

2.2.3 Bioaccumulation

2.2.3.1 Screening information based on modelling data

9. The bioaccumulation model (BCFBAF v3.01; US EPA, 2012) estimated a bioconcentration factor (BCF) value of 1044 L/kg wet-wt (based on the regression-based method and using as input data an experimental log K_{ow} value of 5.08), a BCF value of 4134 L/kg and a bioaccumulation factor (BAF) of 9001 L/kg (based on the Arnot-Gobas method (upper trophic) and using as input data an experimental log K_{ow} value of 5.08). The prediction can be considered reliable as the substance is within the applicability domain of the model (both structural and parametric). It is further noted that the somewhat structurally similar compound DDT (CAS 50-29-3) is in the training set of the model and methoxychlor is in the validation set of the model (BCF 315 L/kg wet-wt). The predicted BAF value suggests a bioaccumulation potential of methoxychlor in aquatic organisms (BAF > 5000).

2.2.3.2 Bioconcentration and bioaccumulation studies in aquatic organisms

2.2.3.3 Toxicokinetic and metabolism studies

10. A summary of methoxychlor metabolic pathways is presented in Figure 3-2 of ATSDR, 2002.

2.2.3.4 Conclusion on bioaccumulation

2.2.4 Potential for long-range environmental transport

2.2.4.1 Screening of physicochemical properties

2.2.4.2 Long-range transport model predictions

11. Overall persistence (*Pov*) and the potential for long-range transport (LRTP) can be estimated for organic chemicals using the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool (Wegmann *et al.*, 2009). Table 4 shows a summary of input data for methoxychlor to the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool.

Table 4: Input properties used in estimating overall persistence and long-range transport potential of methoxychlor with the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool

Input Property	Value	References	Comments
Log K_{aw}	-5.081 (<i>EPI Suite</i> , KOAWIN v1.10, calculated from experimental Henry's Law Constant)	US EPA, 2012	
Log K_{ow}	5.08 (experimental, in KOWWIN training set)	Karickhoff <i>et al.</i> , 1979	
Half-life in air (in the gas-phase)	4.8 hours (or 0.2 days) (estimated based on a 12-h photoperiod, AOPWIN v1.92)	US EPA, 2012	
Half-life in water	4992 hours (or 208 days) (experimental)	Walker <i>et al.</i> , 1988	Uncertainty on this value as this study is considered to be not reliable.
Half-life in soil	5040 hours (or 210 days)	Guth <i>et al.</i> , 1976	Uncertainty on this value as experimental details are not available in Guth <i>et al.</i> , 1976.

12. Whilst no absolute criteria for classifying chemicals as compounds with high or low overall persistence (*Pov*) and LRTP have been established, the OECD expert group proposed making comparative assessments based on a set of substances selected as reference compounds. *Pov* and LRTP results for the reference substances can then be used to provide comparative context for other substances. Klasmeier *et al.* (2006) have described this approach in detail. Using the model results for the reference substances Klasmeier *et al.* (2006) defined four areas in the plot of LRTP vs. *Pov*. The *Pov* value of the POP-like reference substance with the lowest *Pov* result defines the boundary between high and low *Pov*; the LRTP value of the POP-like reference substance with the lowest LRTP result defines the boundary between high and low LRTP. This approach has been applied using the Tool to derive *Pov* and LRTP boundaries that can be used as reference points in screening chemicals. The *Pov* boundary is 195 days (*Pov* of α -HCH) and the LRTP boundaries are 5097 km (CTD of PCB 28) and 2.248 % (TE of PCB-28). Using the OECD *Pov* and LRTP Screening Tool (Wegmann *et al.*, 2009) with input data specified in Table 4, the results obtained for methoxychlor suggest that it has a low potential for long-range transport: CTD of 498 km, *Pov* of 303 days and transfer efficiency from air to surface media of 0.02 %. However, the *Pov* of methoxychlor is higher (303 days) than the *Pov* of α -HCH (195 days). The results from this modelling are associated with uncertainty, because the input parameters "half-lives in water and soil" are uncertain.

2.2.4.3 Confirmation based on measurements in remote areas

2.2.4.4 Summary of long-range environmental transport

2.3 Exposure

2.3.1 Environmental monitoring data

2.3.1.1 Monitoring in remote areas (far from point sources)

2.3.1.2 Monitoring in rural and urban areas

13. Tremblay *et al.* (2017) studied concentrations of OCPs in the blood (plasma) of female hawksbill turtles (*Eretmochelys imbricata*) collected at Punta Xen (Campeche) in southern Gulf of Mexico. Samples were collected in August 2010. Methoxychlor was found in one third ($n = 10$) of the sea turtles. Methoxychlor was detected in the blood (plasma + washed erythrocytes) of 10 out of 28 hawksbill sea turtles samples (36%) with concentrations in the range of 10–122 ng/g (mean: 23 ng/g; median: 11 ng/g; SD:29). Methoxychlor was the only OCP correlated with the size of the sea turtles. According to the authors, as methoxychlor can have endocrine disrupting properties, its relatively high presence in females nesting in Punta Xen is of concern.

14. García-Besné *et al.* (2015) studied concentrations of OCPs in the blood (plasma) and fertile eggs of two sea turtle species (*Eretmochelys imbricata* and *Chelonia mydas*) collected from Campeche in the Yucatan Peninsula in southeast Mexico. Samples were collected from late May to June and from late June to July (sampling year is unknown). Methoxychlor was detected in the blood of 6 out of 32 green turtle samples (18,75%) with concentrations

in the range of 2.46–45.86 ng/g lipid (mean: 17.78 ng/g lipid; median: 14.06 ng/g lipid; SD: 15.78). However, the substance was not detected in the eggs of green turtles ($n = 28$). Methoxychlor was detected in the blood of 7 out of 28 hawksbill turtle samples (25%) with concentrations in the range of 1.96–38.34 ng/g lipid (mean: 12.43 ng/g lipid; median: 7 ng/g lipid; SD: 12.80). Methoxychlor was detected in the eggs of 4 out of 27 hawksbill turtle samples (14.81%) with concentrations in the range of 290.4–3564 ng/g lipid (mean: 1562 ng/g lipid; median: 1198 ng/g lipid; SD: 1407).

2.3.2 Human exposure

15. The 2013 pesticide monitoring results in the EU (including Iceland and Norway) (EFSA, 2015) summarised the results provided by the reporting countries and identified areas of concern regarding sample compliance with the legal limits of pesticide residue in foods. EFSA also assessed the consumer dietary exposure to pesticide residues in the sampled food commodities and performed an analysis of the chronic and acute dietary risks for European consumers. The outcome of this monitoring (EFSA, 2015) showed that methoxychlor was detected in milk and honey after it was banned in the EU in 2006. Methoxychlor was detected/quantified in 7 samples out of 1497 animal products. Maximum Residue Level (MRL) (0.01 mg/kg set at the LOQ (0.01 ppm) exceedances were noted for methoxychlor in animal products (fat of swine, bovine and poultry from Spain and Belgium, the range of measured residue levels: 0.018–0.021 (mg/kg)). Methoxychlor was found in concentrations above the LOQ, but the estimated dietary exposure was below the toxicological reference values (acceptable daily intake (ADI) of 0.1 mg/kg bw per day established by the Joint Meeting on Pesticide Residues (1977)). Based on the analysis of the 2016 pesticide monitoring results in the EU (including Iceland and Norway) (EFSA, 2018), methoxychlor was again quantified in honey, but non-detectable in other commodities. However, it was only detected above the LOQ in 2 out of 57141 food samples from 30 countries. Based on concentrations found for methoxychlor in the consumer products from the 2016 monitoring, it was concluded that the short- and long-term dietary exposures were unlikely to pose a health risk to EU consumers.

2.3.3 Exposure – comparison with POP substances

16. Lopez-Espinosa *et al.* (2008) investigated the presence of OCP residues in 52 fat samples of boys (mean age 7 years old (0–15 years old)) living in Southern Spain. The occupations and activities of the parents of the boys are unknown; however, the samples do provide information about the exposure to children in a predominantly agricultural area. According to the authors, children can be exposed to OCPs *in utero* via the placenta (Lopez-Espinosa *et al.*, 2007) and after birth via lactation (Noren and Meironyte, 2000; Solomon and Weiss, 2002). Fat samples were collected between 1994 and 1996, while methoxychlor was still in use in the EU. Methoxychlor was found in adipose tissues of 3 out of 52 children with a mean concentration of 16 ± 20 ng/g lipid (Percentiles among $\geq$ LOD: P25=52 ng/g lipid; P50=121 ng/g lipid and P75=680 ng/g lipid). The mean concentration ($\pm$ S.D.) was calculated for the whole group and 25, 50, and 75 percentiles were calculated for samples with methoxychlor concentrations $\geq$ LOD. Raw data are not available, and it is unclear how data $<$ LOD have been considered in the calculation of the mean concentration and if on which distribution was used for calculating the percentiles. Comparable concentrations in adipose tissues were found for Lindane (mean value of 11 ± 12 ng/g lipid; Percentiles among $\geq$ LOD: P25 = 29 ng/g lipid; P50=71 ng/g lipid and P75=106 ng/g lipid) which was found in 6 out of 52 children. The exposure scenarios are not fully known, but the exposure of Lindane may have been greater. The study was conducted before its inclusion to the Stockholm Convention on POPs in 2009.

17. Cabrera-Rodriguez *et al.* (2020) found methoxychlor in 4 out of 447 (0.9%) umbilical cord blood samples from La Palma (Canary Islands, Spain) collected between March 2015 and April 2016 with laboratory recoveries $\geq$ 98.2% for methoxychlor (Pérez Luzardo personal communication, April 2020). Concentrations of methoxychlor in umbilical cord blood samples were in the range 0.004–0.132 ng/mL, while methoxychlor was banned in the EU in 2006. Similar levels have been found for aldrin (0.002–0.161 ng/mL; $n >$ LOD = 13/447; it was banned in Europe in the early 1980s) and mirex (0.019–0.09 ng/mL; $n >$ LOD = 9/447; it has never been authorised in Europe).

18. Jimenez Torres *et al.* (2006) determined the level of OCPs in the adipose tissue and serum of 72 women giving birth (aged from 18–35 years) in Southern Spain. The date of sampling is unknown. Methoxychlor was found in 3 out of 72 (4.1%) adipose tissue samples from pregnant women at a concentration range of 106–817.85 ng/g of fat (mean value: 347.73 ng/g of fat; SD: 407.19 ng/g of fat; recovery rate of 97%). However, methoxychlor was not detected in the serum. Of the samples with detectable levels, the mean concentration of methoxychlor in the fat of the women was higher than the mean concentration of the POP Lindane (mean: 113.82 ng/g of fat; concentration range: 4.22–407.37 ng/g of fat detected in 36 out of 72 (50%) adipose tissue samples).

2.3.4 Information on bioavailability

19. Insufficient data is available to adequately define the bioavailability of methoxychlor (Office of Parliamentary Counsel of Canberra, 2013). However, it is expected that the high potential of adsorption (high $\log K_{oc}$ values) of methoxychlor to solids (sediments, soils and particulate matters) may reduce its bioavailability in sediment, soil and water compartments.

2.4 Hazard assessment for endpoints of concern

20. The European Chemicals Agency (ECHA) online Classification & Labelling (C&L) Inventory database²⁰, reports 115 notifications for methoxychlor as of 7 May 2020. 94 notifiers have classified methoxychlor as harmful if swallowed (Acute Toxicity Category 4, H302), may cause damage to organs (STOT SE 2, H371 (not specified)) and very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400). 16 notifiers have classified methoxychlor as harmful if swallowed, in contact with skin or if inhaled (Acute Toxicity Category 4, H302, H312, H332); suspected of damaging fertility or the unborn child (Reprotoxic Category 2, H361), may cause damage to organs through prolonged or repeated exposure (STOT RE 2, H373 (eye, oral)), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410). Three notifiers indicated no classification according to the CLP criteria. One notifier has classified methoxychlor as harmful if swallowed, in contact with skin or if inhaled (Acute Toxicity Category 4, H302, H312, H332); suspected of causing cancer (Carcinogen Category 2, H351), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410). One notifier has classified methoxychlor as suspected of damaging fertility or the unborn child (Reprotoxic Category 2, H361); may cause damage to organs (STOT SE 2, H371 (nervous system)), may cause damage to organs through prolonged or repeated exposure (STOT RE 2, H373 (Liver, nervous...)), very toxic to aquatic life (Aquatic Acute Category 1, H400) and very toxic to aquatic life with long lasting effects (Aquatic Chronic Category 1, H410).

2.4.1 Ecotoxicological effects

2.4.1.1 Adverse effects on aquatic organisms

2.4.1.2 Adverse effects on terrestrial organisms

21. The primary metabolite of methoxychlor is 1,1,1-trichloro-2,2-bis(4-hydroxyphenyl) ethane (HPTE) has been shown to alter viability and differentiation of embryonic thymocytes. Leung-Gurung *et al.* (2018) explored the impact of HPTE on a critical window and component of immune system development, embryonic T-cell development. Embryonic thymocytes (GD 16-18) from C57BL/6 mice were subjected to an *in vitro* differentiation culture that mimicked early steps in thymocyte development in the presence of 0.005, 0.05, 0.5, 5, or 50 µM HPTE, or diethylstilbestrol (DES; CAS No. 56-53-1). HPTE- and DES-induced death of thymocytes (Annexin-V and Caspase 8 were used markers of apoptosis). Moreover, HPTE-induced cell death not only resulted in selective loss of double positive thymocytes, but also loss of developing CD4 intermediate cells (post-double positive partially differentiated thymocyte population). Phenotypic analysis of thymocyte maturation (T-cell receptor, TCR) and TCR ligation (CD5) surface markers revealed that surviving embryonic thymocytes expressed low levels of both. Taken together these data demonstrate that immature embryonic thymocytes are sensitive to HPTE exposure and that HPTE exposure targets thymocyte populations undergoing critical differentiation steps. These findings suggest HPTE may play a pivotal role in methoxychlor exposure-induced immune dysfunction.

2.4.1.3 Summary of ecotoxicological effects

2.4.2 Adverse effects on human health

2.4.2.1 Epidemiological studies

2.4.2.2 Neurotoxicity

2.4.2.3 Endocrine disruption

22. One common mode of action by which endocrine disrupting chemicals, produce lasting reproductive tract defects is through persistent alteration of developmental gene expression. Fei *et al.* (2005) examined the uterine response to methoxychlor and its effect on *hoxa10* (a gene necessary for uterine development and function) expression in adult female and newborn mice. The authors also examined the effect of *in vitro* treatment on *HOXA10* gene expression in Ishikawa cells. Fei *et al.* (2005) found that methoxychlor treatment (1mg/day dissolved in DMSO; intraperitoneal (ip) injections) in mice suppressed the expression of *hoxa10*. The uterotrophic response to ip administration of methoxychlor (1 mg/day) was an increase in uterine wet weight of ca. 1.25-fold and a change in epithelial height. This suppression in *HOXA10* expression (measured using immunohistochemistry (IHC)) was observed when mice were exposed neonatally (for 14 days to 2 mg/kg/day dissolved in DMSO; ip injections) and decreased expression persisted into early adulthood. It is unclear whether IHC intensity of *HOXA10* correlates with total protein concentration. Immunoblotting would have provided more quantitative information. Also, it is possible that the diffusion of intensity is due to changes in cellular localization. The authors observed that *in vitro* exposure to methoxychlor induced *HOXA10* gene expression in Ishikawa cells (treated with methoxychlor at concentration ranging from 1 to 50 µM dissolved in DMSO). *HOXA10* mRNA levels in Ishikawa cells (measured by RT-PCR) were increased 6- to 8-fold after treatment with 25 or 50 µM methoxychlor. In addition, treatment with 1 to 50 µM of methoxychlor treatment resulted in a dose-dependent increase in *HOXA10* protein expression (quantified by western blot analysis). According to the authors (Fei *et al.*, 2005), the apparent contrast in the *in vitro* and *in vivo* effects is

²⁰

<https://echa.europa.eu/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/112624>.

likely due in part to more efficient metabolism of methoxychlor in the mouse than *in vitro*. Hydroxy and bis-hydroxy metabolites of methoxychlor are more potent endocrine disruptors. Additionally, *in vitro* (in the absence of estradiol (E2)) methoxychlor functioned as a weak E2 agonist, whereas in the presence of E2, *in vivo* methoxychlor functioned as an E2 antagonist.

23. Zama and Uzumcu (2009) reported on studies looking at effects on rats during gestation and early stages postnatally. Based on doses of methoxychlor at 0.02 mg/kg/day, and 100 mg/kg/day between embryonic day 19 and postnatal day 7, the authors concluded that, even at the lower dose, methoxychlor exposure during fetal development caused epigenetic changes as a result of hypermethylation resulting in impaired function of ovaries in newborns. In particular, methoxychlor resulted in significant hypermethylation in the estrogen receptor 2 (ER2) promoter regions in the ovaries; thus potentially affecting the production and processing of estrogen.

2.4.2.4 Interaction with other chemicals

24. Methoxychlor has also been shown to interact with the phytoestrogen genistein to alter the toxicological effects of methoxychlor (Wang *et al.* (2006); You *et al.* (2002, 2006)). Exposure to genistein and methoxychlor during pregnancy resulted in significant feminization of male pup mammary glands. In male pups, there was prominent elongation of the glandular ducts, and development of an alveolar-lobular structure, which was not observed following exposure of either compound alone. Microarray analysis showed that these effects may be due to interactions involved in steroid signalling, growth factor pathways, apoptosis, and/or tissue remodelling. These results suggest that juvenile males may be more sensitive to endocrine-active compounds such as methoxychlor, and that phytoestrogens, such as genistein, may further modulate toxicity.

2.4.2.5 Summary of adverse effects on human health
