



В. Чміль

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

НАГАЛЬНІСТЬ ГАРМОНІЗАЦІЇ ВІТЧИЗНЯНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ПЕСТИЦИДІВ У СІЛЬСЬКОГОСПОДАРСЬКІЙ ТА ПРОДОВОЛЬЧІЙ СИРОВИНІ, ХАРЧОВИХ ПРОДУКТАХ, КОРМАХ І ОБ'ЄКТАХ ДОВКІЛЛЯ ЩОДО ВИМОГ ЄВРОПЕЙСЬКОГО СОЮЗУ, ОРГАНІЗАЦІЇ ЕКОНОМІЧНОГО СПІВРОБІТНИЦТВА ТА РОЗВИТКУ

Частина 1. ЗАГАЛЬНІ АСПЕКТИ ПЕРЕД- І ПІСЛЯРЕЄСТРАЦІЙНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ ЗАЛИШКІВ ПЕСТИЦИДІВ

РЕЗЮМЕ. Мета. Розгляд загальних аспектів розробки та використання перед- і після реєстраційних методів аналізу залишків пестицидів Європейського Союзу (ЄС) та Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР) в продуктах харчування, кормах і об'єктах довкілля та надання пропозицій щодо розробки та втілення в практику використання вітчизняних документів у цій галузі.

Матеріали та методи. Аналітичний огляд методичних і законодавчих документів ЄС і ОЕСР і наукових публікацій, присвячених розробці та використанню методів аналізу залишків пестицидів для отримання даних для оцінки впливу пестицидів на людину (оцінка ризику) та довкілля, для встановлення максимальних рівнів залишків пестицидів (МРЗ, MRLs), аби забезпечити контроль за дотриманням встановлених МРЗ і цілей моніторингу. Українські законодавчі документи, які регламентують розробку та використання методів аналізу залишків пестицидів для лабораторного контролю, потребують істотного доопрацювання згідно з вимогами ЄС і ОЕСР.

Висновки. Сформульовано пропозиції щодо створення вітчизняного керівництва з розробки та використання методів аналізу залишків пестицидів для оцінки ризику та перед- і післяреєстраційного контролю, а також цілей моніторингу на підставі керівних документів Європейського Союзу (ЄС) та Організації економічного співробітництва та розвитку (ОЕСР).

Ключові слова: засоби захисту рослин (ЗЗР), пестициди, максимальні рівні залишків (МРЗ), методи аналізу, перед-реєстраційні методи аналізу залишків пестицидів, післяреєстраційні методи аналізу залишків пестицидів.

V. Chmil

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

URGENCY OF HARMONIZING DOMESTIC PESTICIDE ANALYSIS METHODS IN AGRICULTURAL AND FOOD RAW MATERIALS, FOOD PRODUCTS, FEED, AND ENVIRONMENTAL OBJECTS ACCORDING TO THE REQUIREMENTS OF THE EUROPEAN UNION, ORGANIZATION FOR ECONOMIC COOPERATION AND DEVELOPMENT

Part 1. General Aspects of Pre- and Post-Registration Methods for Pesticide Residue Analysis

SUMMARY. Aim. To review the general aspects of the development and use of pre- and post-registration methods for pesticide residue analysis in the European Union (EU) and the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) in food products, animal feed, and environmental objects, and to provide proposals for the development and implementation of domestic regulations in this field.

Materials and Methods. Analytical review of the EU and OECD guidelines, legislative documents, and scientific publications devoted to the development and use of pesticide residue analysis methods for obtaining data to assess the impact of pesticides on human health (risk assessment) and the environment, for establishing maximum residue limits (MRLs) to ensure compliance with the established MRLs and monitoring objectives. Ukrainian legislative documents regulating the development and use of pesticide residue analysis methods for laboratory control need significant revision to align with the EU and OECD requirements.

Conclusions. Proposals have been formulated for the creation of domestic guidelines for the development and use of pesticide residue analysis methods for risk assessment, pre- and post-registration control, and monitoring objectives based on the EU and OECD guidelines.

Keywords: plant protection products (PPP), pesticides, maximum residue limits (MRLs), analysis methods, pre-registration methods for pesticide residue analysis, postregistration methods for pesticide residue analysis.

Вступ. Одним з основних елементів забезпечення охорони здоров'я та захисту населення від шкідливого впливу пестицидів у зв'язку з їхнім використанням у сільськогосподарській практиці є контроль і моніторинг залишків пестицидів у харчових продуктах, продовольчій сировині, воді, кормах для сільськогосподарських тварин та довікллі [1-3]. Основні завдання такого контролю та моніторингу на підставі аналізу відібраних проб перерахованих вище матриць полягають у отриманні достовірної інформації про рівні залишків пестицидів у харчових продуктах, кормах і об'єктах довіклля. Згідно з опитуванням, проведеним Європейським агентством з безпеки харчових продуктів (EFSA), залишки пестицидів у продуктах харчування (40 %), антибіотиків, гормонів або стероїдів у м'ясі (39 %) та добавок (36 %) є основними проблемами, пов'язаними з безпекою харчових продуктів для мешканців Європи [4]. Одна з цілей контролю – це напрацювання даних для оцінки впливу залишків пестицидів на споживачів у раціонах харчування та перевірка відповідності залишків пестицидів у харчових продуктах щодо національних або міжнародних максимальних рівнів залишків (МРЗ). Для практичного здійснення такого контролю необхідно визначити пестициди з використанням методів аналізу, наведених у міжнародних, регіональних чи національних настановах і стандартах. Переважно вітчизняні лабораторії аналітичної хімії використовують методи аналізу, передбачені ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 [5]. Отже, ці методи аналізу можуть використовуватися:

- 1) для встановлення МРЗ у продуктах урожаю та харчових продуктах;
- 2) для напрацювання даних для оцінки впливу (експозиції) залишків пестицидів, що надходять до організму людини з їжею;
- 3) для оцінки ризику пестицидів для здоров'я людини;
- 4) для контролю безпечного та ефективного використання пестицидів за допомогою регулярного моніторингу їх залишків у продуктах харчування та об'єктах навколишнього середовища;
- 5) для визначення факторів (коефіцієнтів) переробки сільськогосподарської та продовольчої сировини і харчових продуктів;

Introduction. One of the key elements in ensuring public health and protecting the population from the harmful effects of pesticides, in connection with their use in agricultural practices, is the control and monitoring of pesticide residues in food products, food raw materials, water, animal feed, and the environment [1-3]. The main tasks of such control and monitoring, based on the analysis of selected samples from the aforementioned matrices, are to obtain reliable information with known uncertainty about the levels of pesticide residues in food products, animal feed, and environmental objects. According to a survey conducted by the European Food Safety Authority (EFSA), pesticide residues in food (40%), antibiotics, hormones, or steroids in meat (39%), and additives (36%) are the primary concerns related to food safety for European residents [4]. One of the objectives of the control is to gather data for assessing the impact of pesticide residues on consumers in their diets and to verify compliance with national or international MRLs in food products. To effectively carry out this control, it is necessary to detect pesticides using analysis methods outlined in international, regional, or national guidelines and standards. Domestic analytical chemistry laboratories primarily use the analysis methods specified in the DSTU (State Standards of Ukraine) EN ISO/IEC 17025:2019 [5]. Therefore, these analysis methods can be used:

- 1) to establish MRLs in crop products and food products;
- 2) to gather data for assessing the impact (exposure) of pesticide residues entering the human body through food;
- 3) to assess the risk of pesticides to human health;
- 4) to monitor the safe and effective use of pesticides through regular monitoring of their residues in food products and environmental objects;
- 5) to determine the factors (coefficients) for the processing of agricultural and food raw materials and food products;

6) для забезпечення контролю за виконанням будь-яких встановлених законом МРЗ;

7) для контролю всіх пестицидів, які використовуються на с/г культурах, що йдуть на корм худоби;

8) для контролю залишків пестицидів у перероблених харчових продуктах і сільськогосподарській сировині, а також у продуктах тваринного походження (м'ясо, молоко, яйця), оскільки тварини могли споживати оброблені корми;

9) для проведення вивчення стабільності діючих речовин ЗЗР при зберіганні сільськогосподарської та продовольчої продукції;

10) для визначення залишків пестицидів у сільськогосподарській та продовольчій сировині та харчових продуктах з метою торгівлі;

11) для визначення залишків пестицидів у повітрі, ґрунті, питній воді, поверхневих і підземних водах;

11) для судової експертизи продуктів харчування та кормів у кримінальних справах.

Також необхідні методи аналізу для ідентифікації та кількісного визначення вмісту діючих речовин пестицидів у технічних матеріалах та пестицидних формуляціях.

У зв'язку з гаузами використання методи аналізу залишків пестицидів поділяються на 2 типи [1].

1) Методи аналізу для визначення залишкових кількостей діючих речовин пестицидних формуляцій у сільськогосподарській та продовольчій сировині, продуктах харчування та об'єктах навколишнього середовища та оцінки ризику пестицидів, які має подати розробник пестицидної формуляції для одержання дозволу на реєстрацію пестицидної формуляції та її подальше використання у сільськогосподарській практиці. Ці методи призначені для генерування даних щодо залишків діючих речовин пестицидних формуляцій, отриманих в результаті проведення контрольованих польових випробувань ЗЗР, які у зв'язку з цим називаються передреєстраційними даними (pre-registration data), а методи, які використані для цього, передреєстраційними методами (pre-registration methods) і методами оцінки ризику впливу пестицидів на здоров'я людини, тварин і стан довкілля.

2) Методи аналізу для визначення залишків діючих речовин пестицидних формуляцій у сільськогосподарській та продовольчій сировині, продуктах харчування, які має представити розробник пестицидної формуляції для цілей післяреєстраційного лабораторного контролю та моніторингу, аби забезпечити дотримання МРЗ і які у зв'язку з цим називаються післяреєстраційними методами (post-registration methods) і методами моніторингу.

У тексті статті термін «пестицид» використовується для позначення (як синонім) діючої речовини ЗЗР (пестицидної формуляції). В різних керівних документах для процедур кількісного аналізу використовують різні терміни: у ДСТУ 7392:2013 – методика виконання вимірювань [6], у ДСТУ EN

6) to ensure control over the enforcement of any legally established MRLs;

7) to monitor all pesticides used on agricultural crops intended for animal feed;

8) to monitor pesticide residues in processed food products and agricultural raw materials, as well as in animal products (meat, milk, eggs), as animals may have consumed treated feed;

9) to study the stability of active substances in PPPs during the storage of agricultural and food products;

10) to determine pesticide residues in agricultural and food raw materials and food products for trade purposes;

11) to determine pesticide residues in air, soil, drinking water, surface and groundwater;

12) for forensic examination of food products and animal feed in criminal cases.

Analysis methods are also required for the identification and quantitative determination of the active substance content in technical materials and pesticide formulations.

In relation to the fields of application of pesticide residue analysis methods, they are divided into two types [1].

1. Analysis methods for determining the residual amounts of active substances in pesticide formulations in agricultural and food raw materials, food products, and environmental objects, and for assessing the risk of pesticides, which must be provided by the developer of the pesticide formulation in order to obtain approval for the registration of the pesticide formulation and its subsequent use in agricultural practice. These methods are intended to generate data on the residues of active substances in pesticide formulations obtained from controlled field trials of PPPs, which are consequently referred to as pre-registration data (pre-registration methods) and methods for assessing the risk of pesticide impact on human health, animals, and the environment.

2. Analysis methods for determining the residues of active substances in pesticide formulations in agricultural and food raw materials, food products, which must be presented by the pesticide formulation developer for post-registration laboratory control and monitoring in order to ensure compliance with MRLs, and are thus referred to as post-registration methods and monitoring methods.

In this article, the term "pesticide" is used as a synonym for the active substance of PPP (pesticide formulation). Different regulatory documents use various terms for quantitative analysis procedures: DSTU 7392:2013 refers to it as a measurement procedure [6], DSTU EN 482:2016 as a measurement method [7], ISO 15189 as an examination procedure [8], and

482:2016 – методика вимірювань [7], у ISO 15189 – методика дослідження [8], у ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 – метод аналізу [5]. В нашій статті використовується термін «метод аналізу». Вимоги до методів аналізу залежать від галузі їхнього застосування.

Мета. Розгляд загальних аспектів розробки та використання перед- і після реєстраційних методів аналізу залишків пестицидів Європейського Союзу (ЄС) та Організації економічного співробітництва і розвитку (ОЕСР) в продуктах харчування, кормах і об'єктах довкілля та надання пропозицій щодо розробки та втілення в практику використання вітчизняних документів у цій галузі.

Матеріали та методи. Належна лабораторна практика. З ініціативи Великобританії під час впровадження належної лабораторної практики (НЛП, GLP) в аналітичних вимірах (1998) було сформульовано шість принципів, які вважаються кращою практикою роботи лабораторії аналітичної хімії [9].

1. Аналітичні вимірювання мають бути зроблені так, щоб задовольнити узгоджені вимоги аналізу (тобто поставлену мету).

2. Аналітичні вимірювання повинні бути виконані з використанням методів та обладнання, які були протестовані, щоб гарантувати їхню придатність для досягнення поставленої мети.

3. Персонал, який виконує аналітичні вимірювання, повинен бути кваліфікованим та компетентним для виконання завдання (показати, що він може здійснити аналіз належним чином).

4. Має бути регулярна незалежна оцінка технічних характеристик (техніки виконання аналізів) лабораторії.

5. Аналітичні вимірювання, виконані на одному робочому місці в лабораторії, повинні бути тотожними з результатами, одержаними на іншому робочому місці.

6. Лабораторії, які виконують аналітичні вимірювання, повинні мати чітко визначені процедури контролю якості роботи лабораторії.

Ці принципи однаково відносяться до лабораторій, які працюють самостійно, або продукують результати, які необхідні для порівняння з результатами інших лабораторій.

Згідно з Регламентом (ЄС) №283/2013 [10] і Регламентом у (ЄС) 284/2013 [11] випробування та аналізи повинні проводитися відповідно до принципів НЛП, викладених у Директиві 2004/10/ЄС [12], якщо їхня мета — оцінка ризику щодо здоров'я людини чи тварин або довкілля.

Розробка та валідація методу не є предметом НЛП. Але коли метод використовується для генерування даних для цілей безпеки, зокрема для визначення профілю партій ЗЗР (вміст діючої речовини та домішок) [13] і/або де діюча речовина розкладається до (еко)токсикологічно значущих продуктів (цей перелік не є вичерпним), ці дослідження повинні

DSTU EN ISO/IEC 17025:2019 as an analysis method [5]. In our article, we use the term "analysis method". The requirements for analysis methods depend on their field of application.

Aim. To review the general aspects of the development and use of pre- and post-registration methods for pesticide residue analysis in food products, animal feed, and environmental objects used in the European Union (EU) and the Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD); to provide proposals for the development and implementation of domestic regulatory documents in this field.

Materials and methods. Good laboratory practice (GLP).

At the initiative of the United Kingdom, during the introduction of good laboratory practice (GLP) in analytical measurements (1998), six principles were formulated, which are considered best practices for the operation of an analytical chemistry laboratory [9]:

1. Analytical measurements must be conducted in a way that meets the agreed analytical requirements (i.e., the stated objective).

2. Analytical measurements should be performed using tested methods and equipment to ensure their suitability for achieving the objective.

3. Personnel conducting analytical measurements must be qualified and competent to carry out the task (demonstrating their ability to conduct the analysis properly).

4. There should be regular independent evaluation of the laboratory's technical performance (execution techniques of analyses).

5. Analytical measurements conducted at one workstation in a laboratory must be identical to the results obtained at another workstation.

6. Laboratories performing analytical measurements must have clearly defined procedures for quality control of their operations.

These principles apply equally to laboratories working independently or producing results that need to be compared with those from other laboratories.

According to Regulation (EU) No 283/2013 [10] and Regulation (EU) No 284/2013 [11], testing and analysis must be carried out in accordance with GLP principles, as outlined in Directive 2004/10/EC [12], if their purpose is to assess risks to human health, animal health, or the environment.

The development and validation of a method are not subject to GLP. However, if a method is used to generate safety-related data, particularly for determining the batch profile of PPP (active substance content and impurities) [13] and/or when the active substance degrades into (eco)toxicologically significant products

проводитися відповідно до принципів НЛП. У такому випадку не треба здійснювати валідацію самого методу.

Мінімальні робочі параметри методів аналізу залишків [14,15]. Щоб метод досяг своєї мети необхідно надати інформацію про його робочі параметри, які наведені нижче. Вони важливі як для методів передреєстрації, так і для методів післяреєстрації з одним залишком [4].

Точність. Точність аналітичної процедури виражає близькість узгодження між результатом вимірювання аналіта та значенням, яке приймається або як умовне справжнє значення, чи як прийняте еталонне (референс) значення та включає об'єднання випадкових і систематичних складових загальної похибки вимірювань. Точність є виразом суми правильності (повернення) і прецизійності (повторюваності) вимірювань.

Правильність. Правильність виміру є вираженням того, наскільки близьке є середнє значення нескінченної кількості результатів спостережень (отриманих розробленим методом) до дійсного (еталонного) значення. Оскільки неможливо виконати нескінченну кількість спостережень, то правильність виміряти неможливо. Однак отримати практичну оцінку правильності можливо. Цю оцінку зазвичай кількісно виражають в термінах зміщення (bias), причому менше зміщення означає більшу правильність. Показником правильності зазвичай є значення систематичної похибки на протизагу випадкової похибки. Може бути один або кілька компонентів систематичної помилки, що утворюють зміщення. Практичне визначення зміщення полягає у порівнянні середнього значення результатів, отриманих за допомогою розробленого методу, з відповідним референтним значенням.

Повернення. Одним з найпоширеніших засобів оцінювання зміщення є експериментальне визначення відсотку вилучення (повернення, recovery) аналіту із застосуванням проб з добавками аналіту. Повернення — це кількість, що вимірюється у відсотках від кількості аналіту(-ів) (діючої речовини і значущих (відповідних) метаболітів), спочатку доданого(их) до проби відповідної матриці, яка не містить ні виявленого рівня аналіту, ні відомого виявленого рівня. Експерименти щодо повернення дають інформацію як про прецизійність (повторюваність), так і про правильність методу і, отже, про його точність.

Як правило, середнє повернення на кожному рівні збагачення і для кожного продукту має знаходитися в діапазоні, зазначеному в таблиці 1. У певних обґрунтованих випадках повернення за межами цього діапазону буде прийняте для матриць, які важко аналізувати, наприклад, тютюну, хмелю, кави, чаю та спецій, за умови, що дані прецизійності є прийнятними, або у випадках дуже низьких рівнів концентрації. Якщо спостерігаються матричні ефек-

(this list is not exhaustive), such studies must be conducted following GLP principles. In such cases, validation of the method itself is not required.

Minimum working parameters of residue analysis methods [14,15]. For a method to achieve its intended purpose, it is necessary to provide information about its working parameters, which are listed below. These parameters are crucial for both pre-registration and post-registration methods involving a single residue [4].

Accuracy. The accuracy of an analytical procedure expresses the closeness of agreement between the measured result of the analyte and the value that is either considered a true value or accepted as a reference (standard) value. It accounts for both random and systematic components of total measurement error. Accuracy is the expression of the sum of trueness (recovery) and precision (repeatability) of measurements.

Trueness. Trueness of the measurement refers to how close the mean value of an infinite number of observations (obtained using the developed method) is to the true (standard) value. Since conducting an infinite number of observations is impossible, trueness cannot be directly measured, but a practical estimate can be obtained. This estimate is usually expressed in terms of bias, where lower bias indicates higher trueness. Trueness is typically represented by systematic error, as opposed to random error, and may consist of one or multiple components contributing to bias. In practice, bias is determined by comparing the mean value of results obtained using the developed method with the corresponding reference value.

Recovery. Recovery is one of the most common ways to assess bias and involves experimentally determining the percentage of analyte recovered using spiked samples. Recovery represents the amount, expressed as a percentage, of the analyte(s) (active substance and relevant metabolites) initially added to a sample of the respective matrix that does not contain a detectable level of the analyte or a known detected level. Recovery experiments provide information on both precision (repeatability) and trueness of the method, and thus its overall accuracy.

Typically, the mean recovery at each fortification level and for each product should fall within the range specified in Table 1. In certain justified cases, recoveries outside this range may be accepted for matrices that are difficult to analyse, such as tobacco, hops, coffee, tea, and spices, provided that precision data are acceptable or in cases of very low concentration levels.

ти, повернення може бути скоригованим з використанням стандартів, відповідних матриць.

Прецизійність. Прецизійність – ступінь близькості один до одного незалежних результатів вимірювань, отриманих у конкретних встановлених умовах. Вона залежить тільки від випадкових факторів і не пов'язана з істинним або умовно істинним значенням вимірюваної величини. Міра прецизійності зазвичай обчислюється як відносне стандартне відхилення (BCV) результатів вимірювань, причому менша прецизійність відповідає більшому стандартному відхиленню.

Прецизійність – повторюваність (виражена як відносне стандартне відхилення). Повторюваність означає близькість показників між взаємно незалежними результатами випробувань, отриманих тим самим методом на тому ж випробувальному матеріалі в одній лабораторії тим же оператором з використанням того ж обладнання протягом коротких проміжків часу. Повторюваність (внутрішній ефект) включає в себе вклади з будь-якої частини процедури, які варіюються в межах аналізу, включаючи внески від нормальних гравіметричних та об'ємних помилок, неоднорідності (гетерогенності) випробуваного матеріалу та інших процедурних помилок під час аналізу.

Прецизійність – відтворюваність (виражена як відносне стандартне відхилення). Відтворюваність – це близькість відповідності між незалежними результатами, отриманими одним і тим же методом на ідентичних випробувальних матеріалах, але отриманих у різних умовах.

Внутрішньолабораторна відтворюваність в аналітичній системі залежить від заміни аналітика, партій реактивів, повторного калібрування аналітичних приладів та лабораторного середовища (наприклад, зміни температури). Міжлабораторної або мультилабораторної відтворюваності (лабораторний ефект) сприяють додаткові зміни, такі як відмінності в калібрувальних стандартах, між локальними інтерпретаціями протоколу, в устаткуванні або джерелі реактиву або факторах навколишнього середовища в середніх кліматичних умовах.

Відтворюваність потрібна тільки для методів, позначених як моніторинг після реєстрації.

Селективність. Селективність аналітичної процедури полягає в можливості визначити аналіт у присутності компонентів, які можуть бути в пробі, що аналізується. Рівень селективності аналітичної процедури – це здатність методу проводити різницю між вимірюваним аналітом та іншими речовинами. Рівень селективності процедури аналізу залежить від якості хроматографічного поділу та властивості селективності методу виявлення. Селективність заснована на відсутності перешкод. Для хроматографічних методів селективність також заснована на збігу часу утримання аналіту на хроматограмі аналітичного стандарту та на хроматограмі проби.

If matrix effects are observed, recovery may be adjusted using matrix-matched standards.

Precision. Precision is the degree of closeness between independent measurement results obtained under specific established conditions. It depends only on random factors and is not related to the true or conventionally true value of the measured quantity. The measure of precision is usually calculated as the relative standard deviation (RSD) of measurement results, where lower precision corresponds to a higher standard deviation.

Repeatability (expressed as relative standard deviation). Repeatability refers to the closeness of agreement between mutually independent test results obtained using the same method on the same test material within the same laboratory, by the same operator, with the same equipment, over short time intervals. Repeatability (internal effect) includes contributions from any part of the procedure that varies within an analysis, including normal gravimetric and volumetric errors, sample heterogeneity, and other procedural errors during analysis.

Reproducibility (expressed as relative standard deviation). Reproducibility is the closeness of agreement between independent results obtained using the same method on identical test materials but under different conditions.

Intralaboratory reproducibility in an analytical system depends on changes such as analyst replacement, reagent batch variations, recalibration of analytical instruments, and laboratory environmental conditions (e.g., temperature fluctuations). Interlaboratory or multilaboratory reproducibility (laboratory effect) is influenced by additional factors, including differences in calibration standards, local protocol interpretations, equipment variations, reagent sources, or environmental factors under typical climatic conditions.

Reproducibility is required only for methods designated as post-registration monitoring methods.

Selectivity. The selectivity of an analytical procedure is its ability to determine the analyte in the presence of other components that may be present in the analysed sample. The level of selectivity of an analytical procedure refers to the method's ability to differentiate between the measured analyte and other substances. The level of selectivity of an analytical procedure depends on the quality of chromatographic separation and the inherent selectivity of the detection method. Selectivity is based on the absence of interferences. In chromatographic methods, selectivity is also determined by the match between the retention time of the analyte on the chromatogram of the analytical stan-

Деякі регулюючі органи використовують термін специфічність для позначення селективності [12].

Лінійність. Лінійність можна визначити як здатність методу давати прийнятну лінійну кореляцію між вимірним сигналом та концентрацією аналіту в пробі, що аналізується. Дані про лінійність потрібні для діючої речовини та суттєвих домішок у технічних матеріалах і пестицидних формуляціях.

Межа виявлення (МВ). Межа виявлення аналітичної процедури – це найменша кількість аналіту в пробі, яка може бути виявлена, але не обов'язково кількісно визначена як точне значення. На межі виявлення позитивна ідентифікація може досягатися з розумною та/або попередньо визначеною достовірністю певної матриці, використовуючи певний аналітичний метод.

Межа кількісного визначення (МКВ). Межа кількісного визначення (МКВ) визначається з нормативної точки зору як найнижча концентрація, що тестується, за якою можна довести однозначну ідентифікацію аналіту та досягається середнє повернення з прийнятним ВСВ. МКВ має бути досить низькою, щоб досягти наміченої мети методу. З аналітичної точки зору, стандартне відхилення шуму в 6-10 разів забезпечує оцінку МКВ, яка потім підтверджується експериментами зі збагачення.

Методи аналізу для забезпечення дотримання встановлених МРЗ (методи моніторингу) повинні відповідати наступним додатковим критеріям: застосовності (applicability), корисності (practicability) і надійності (robustness) [14]. Останній означає міру аналітичної процедури, яка полягає в тому, що на неї не впливають невеликі коливання параметрів, які вказують на надійність під час нормального використання [16].

Результати та обговорення

Мінімальні загальні критерії виконання методів аналізу залишків. Мінімальні загальні критерії виконання методів аналізу залишків такі:

- залежність сигналу детектора від концентрації аналіту має бути лінійною в калібрувальному діапазоні як у чистих розчинниках, так і/або при калібруванні за матрицею;
- концентрація аналіту не повинна змінюватися протягом усієї процедури аналізу в екстрактах та калібрувальних розчинах;
- середнє повернення та ВСВ повторюваності повинно знаходитися в межах, приведених в табл. 1.

У певних обґрунтованих випадках повернення за межами цього діапазону буде прийняте для матриць, які важко аналізувати, наприклад, тютюну, хмелю, кави, чаю та спецій, за умови, що дані прецизійності є прийнятними або у випадках дуже низьких рівнів концентрації.

Вимоги до методів аналізу залишків пестицидів [17,18]. Вимоги, які пред'являються до методів

данд and that of the sample. Some regulatory authorities use the term specificity to refer to selectivity [12].

Linearity. Linearity can be defined as the ability of a method to provide an acceptable linear correlation between the measured signal and the concentration of the analyte in the sample being analysed. Data on linearity are required for the active substance and significant impurities in technical materials and pesticide formulations.

Limit of detection (LOD). The limit of detection of an analytical procedure is the smallest amount of analyte in a sample that can be detected, but not necessarily quantified as an exact value. At the limit of detection, a positive identification can be made with reasonable and/or pre-established confidence for a given matrix using a specific analytical method.

Limit of quantification (LOQ). The limit of quantification (LOQ) is defined from a regulatory perspective as the lowest concentration that can be tested, at which a clear identification of the analyte can be demonstrated, and where the average recovery is achieved with an acceptable RSD. The LOQ should be sufficiently low to meet the intended purpose of the method. From an analytical standpoint, a signal-to-noise ratio of 6-10 times provides an estimate of the LOQ, which is then confirmed by fortification experiments.

Analytical methods used to ensure compliance with established MRLs (monitoring methods) must meet the following additional criteria: applicability, practicability, and robustness. The latter refers to the degree to which the analytical procedure is unaffected by small variations in parameters, indicating reliability during normal use.

Results and discussion

Minimum general criteria for performing residue analysis methods. The minimum general criteria for performing residue analysis methods are as follows:

- the detector signal must be linearly dependent on the analyte concentration within the calibration range, both in pure solvents and/or when calibrating with the matrix;
- the concentration of the analyte should remain constant throughout the entire analysis procedure in extracts and calibration solutions;
- the average recovery and the RSD for repeatability should fall within the ranges provided in Table 1.

In certain justified cases, recovery outside of this range will be accepted for matrices that are difficult to analyse, such as tobacco, hops, coffee, tea, and spices, provided that the precision data is acceptable or in cases of very low concentration levels.

Критерії виконання методу для аналізу залишків /
Criteria for performing residue analysis method

Рівень концентрації / Concentration level	BCB повторюваності, % / RSD for repeatability, %	Діапазон середнього повернення, % / Range of average recovery, %
≤ 1 мкг/кг / 1 µg/kg	35	50-120
> 1 мкг/кг ≤ 0,01 мг/кг / 1 µg/kg ≤ 0,01 mg/kg	30	60-120
> 0,01 мг/кг ≤ 0,1 мг/кг / 0,01 mg/kg ≤ 0,1 mg/kg	20	70-120
> 0,1 мг/кг ≤ 1,0 мг/кг / 0,1 mg/kg ≤ 1,0 mg/kg	15	70-110
> 1 мг/кг / 1 mg/kg	10	70-110

аналізу залишків, залежать від галузі їхнього застосування.

Методи повинні:

- мати здатність визначати всі ймовірні аналіти, які можуть бути включені до визначення залишків як для оцінки дієтичного ризику, так і для контролю виконання встановлених МРЗ у присутності матриці проби;
- розрізняти окремі ізомери/аналоги, коли це необхідно для проведення оцінки дієтичного ризику;
- бути достатньо селективними, щоб речовини, які заважають, ніколи не перевищували 30 % межі кількісного визначення (МКВ);
- продемонструвати прийнятні повернення та повторюваність;
- охопити усі сільськогосподарські культури, включаючи ті, що використовуються як корм для тварин; у разі значних залишків охопити перероблені продукти і питну воду;
- охопити усі харчові продукти тваринного походження, якщо тварини, ймовірно споживали оброблені культури.

Методи контролю за дотриманням встановлених МРЗ мають бути придатними, якщо це технічно можливо, для кількісного визначення залишків на рівні або нижче 0,01 мг/кг або принаймні ≤ 0,3 мкг/кг якщо МРЗ ≤ 0,01 мг/кг.

Небезпечні реактиви. Небезпечні реактиви, класифіковані відповідно до Регламенту (ЄС) № 1907/2006 [19] як канцерогени, мутагени або як репродуктивні токсиканти категорій 1А і 1В не повинні використовуватися в методах оцінки ризику та моніторингу. Серед цих сполук є діазометан, солі хрому (VI) і бензол. У додатку, не можна використовувати хлоровані розчинники, зокрема хлороформ і дихлорметан (проблематична поведінка хлорованих сполук у навколишньому середовищі та трудомістка утилізація відходів). За винятком, коли, аби досягти мети, порівнюється попередній метод екстракції розчинником за новими методами.

Requirements for pesticide residue analysis methods [17,18]. The requirements for residue analysis methods depend on the field of their application.

Methods should:

- be capable of detecting all possible analytes that may be included in residue determination for both dietary risk assessment and compliance with established MRLs in the presence of the sample matrix;
- differentiate individual isomers/analogues when necessary for dietary risk assessment;
- be sufficiently selective so that interfering substances never exceed 30% of the limit of quantification (LOQ);
- demonstrate acceptable recovery and repeatability;
- cover all agricultural crops, including those used as animal feed; in cases of significant residues, cover processed products and drinking water;
- cover all animal-derived food products if animals are likely to have consumed treated crops.

Methods for monitoring compliance with established MRLs should be suitable, if technically possible, for quantitative residue determination at or below 0.01 mg/kg or at least ≤ 0.3 µg/kg if the MRL is ≤ 0.01 mg/kg.

Hazardous reagents. Hazardous reagents classified under Regulation (EC) No 1907/2006 [19] as carcinogens, mutagens, or reproductive toxicants of categories 1A and 1B should not be used in risk assessment and monitoring methods. These compounds include diazomethane, chromium (VI) salts, and benzene. Additionally, chlorinated solvents, particularly chloroform and dichloromethane, should not be used due to the problematic behaviour of chlorinated compounds in the environment and the labour-intensive disposal of waste. Exceptions are allowed only when comparing a previous solvent extraction method with new methods to achieve the intended objective.

Вибір аналітів, для яких потрібна розробка методів аналізу залишків. Методи аналізу для передреєстраційних цілей зазвичай застосовуються до аналітів, включених у поняття залишку, що використовується при оцінці харчових ризиків [1]. Методи повинні дозволяти визначати діючу речовину та/або відповідні метаболіти (продукти трансформації) у присутності матриці проби. Якщо проба містить більше одного ізомеру, аналога і т. п. діючої речовини або відповідного метаболіту, метод повинен розрізняти окремі ізомери/аналоги, коли це необхідно для проведення оцінки харчових ризиків. Якщо поняття залишків включає в себе кон'юговані залишки, метод повинен мати відповідні способи для вивільнення «пов'язаних» залишків.

Визначення залишків, що використовується з метою оцінки ризику надходження пестицидів до організму людини з продуктами харчування, може відрізнятися від дефініції, що використовується в цілях забезпечення дотримання максимальних рівнів залишку (МРЗ), що призводить до необхідності розробки різних методів аналізу. У тих випадках, коли один метод не може охопити всі сполуки розглянутого визначення залишку, за можливості потрібно використовувати більше одного методу.

Мультизалишкові післяреєстраційні методи, які охоплюють велику кількість аналітів і які засновані на ГХ-МС та/або ВЕРХ-МС/МС, зазвичай використовуються в офіційних лабораторіях ЄС для контролю дотримання МРЗ щодо аналізу рослинних матриць, води й ін. [1]. Тому наведені методи для визначення залишків у с/г культурах, рослинних продуктах та харчових продуктах рослинного походження повинні визначати множинні залишки. Вони мають бути опублікованими міжнародними та офіційними органами зі стандартизації, зокрема Європейським комітетом зі стандартизації (CEN) [20], AOAC International [21], Європейськими референс-лабораторіями. Методи визначення одного залишку слід надавати лише тоді, коли повідомляється, що методи з множинними залишками, що включають ГХ, а також методи ВЕРХ, не можуть бути використані.

Категорії харчових продуктів. Категорії харчових продуктів та кормів рослинного походження, для яких потрібна розробка перед- і післяреєстраційних методів аналізу залишків пестицидів, наведені в табл. 2 [1].

Наведений перелік продуктів не є вичерпним. Інші продукти/матриці можуть бути використані. Заявники повинні проконсультуватися з регулюючими органами для отримання поради щодо використання інших продуктів. Як правило, тільки один сухий продукт з високим вмістом білка та крохмалю може бути вибраний для подання.

Приклади матриць, які важко аналізувати: кавові зерна, какао-боби, трав'яні настої, хміль, спеції, чай, тютюн.

Selection of analytes for which residue analysis methods need to be developed. Residue analysis methods for pre-registration purposes are typically applied to analytes included in the residue definition used for dietary risk assessment [1]. These methods must allow the determination of the active substance and/or relevant metabolites (transformation products) in the presence of the sample matrix. If a sample contains more than one isomer, analogue, or similar compound of the active substance or relevant metabolite, the method should differentiate between individual isomers/analogues when necessary for dietary risk assessment. If the residue definition includes conjugated residues, the method must include appropriate procedures for releasing "bound" residues.

The residue definition used for assessing the risk of pesticide intake from food may differ from the definition used for enforcing maximum residue levels (MRLs). This difference necessitates the development of distinct analytical methods. When a single method cannot cover all compounds included in the residue definition, multiple methods should be used whenever possible.

Post-registration multi-residue methods, which cover a large number of analytes and are based on GC-MS and/or HPLC-MS/MS, are commonly used in official EU laboratories for MRL compliance monitoring in plant matrices, water, and other samples [1]. Therefore, methods for residue determination in agricultural crops, plant-based products, and food of plant origin should be capable of detecting multiple residues. These methods should be published by international and official standardization bodies, such as the European Committee for Standardization (CEN) [20], AOAC International [21], and European Reference Laboratories. Single-residue methods should only be provided if data demonstrate, and it is explicitly stated, that multi-residue methods, including GC-based and HPLC-based methods, cannot be used.

Categories of food products. The categories of food products and plant-based animal feeds for which the development of pre- and post-registration methods for pesticide residue analysis is required are listed in Table 2 [1].

The list of products above is not exhaustive. Other products/matrices may be used. Applicants should consult regulatory authorities for advice on using other products. As a general rule, only one dry product with high protein and starch content may be chosen for submission.

Examples of matrices that are difficult to analyse: coffee beans, cocoa beans, herbal infusions, hops, spices, tea, tobacco.

Таблиця 2 / Table 2

Категорії харчових продуктів для перед- і післяреєстраційних методів аналізу залишків пестицидів / Categories of food products for pre- and post-registration methods of pesticide residue analysis

Категорія / Category	Продукти включені до цієї категорії / Included products	Типові репрезентативні продукти / Typical representative products
Високий вміст води / High water content	Зерняткові фрукти, кісточкові фрукти, цибулинні овочі, плодкові овочі/гарбузи, капустяні овочі, листові овочі та свіжа зелень, бадилля та стебла овочів, фураж/фуражні культури, свіжі бобові овочі /Pome fruits, stone fruits, bulb vegetables, fruiting vegetables/gourds, brassica vegetables, leafy vegetables and fresh herbs, fodder/fodder crops, fresh leguminous vegetables Листя з коренеплодів та бульбові овочі, цукрова тростина, свіжий зелений чай, гриби / Leaves from root and tuber vegetables, sugar cane, fresh green tea, mushrooms	Яблука, груші, абрикоси, черешня, персики, цибуля ріпчаста, томати, перець, огірки, диня, цвітна капуста, брюссельська капуста, качанна капуста, капусний салат, шпинат, цибуля порей, селера, спаржа, пшениця та ячмінь фуражні, люцерна, свіжий горошок зі стручками, квасоля, карликова французька квасоля / Apples, pears, apricots, sweet cherries, peaches, onions, tomatoes, peppers, cucumbers, melons, cauliflower, Brussels sprouts, cabbage, head lettuce, spinach, leeks, celery, asparagus, forage wheat and barley, alfalfa, fresh peas with pods, beans, dwarf French beans Бадилля цукрових і кормових буряків / Sugar beet and fodder beet tops
Високий вміст олії / High oil content	Горіхи, олійні культури, оливки, авокадо, хміль, боби какао, кава в зернах, спеції / Nuts, oilseed crops, olives, avocado, hops, cocoa beans, coffee beans, spices	Грецький горіх, фундук, каштан, олійний ріпак, соняшник, бавовна, соя, арахіс / Walnut, hazelnut, chestnut, oilseed rape, sunflower, cotton, soybean, peanut
Високий вміст білка / High protein content	Сухі бобові овочі / Бобові / Dry leguminous vegetables/ legumes	Польова квасоля, сушені боби, сушені боби квасолі (жовті, білі, темно сині, коричневі, крапчасті) / Field beans, dried beans, dried kidney beans (yellow, white, dark blue, brown, speckled)
Високий вміст крохмалю / High starch content	Зернові культури, коренеплоди та бульбові овочі, крохмалисті коренеплоди / Cereal crops, root and tuber vegetables, starchy root crops	Зерно пшениці, жита, ячменю та вівса, цукровий та кормовий буряк, морква, картопля, солодка картопля / Wheat, rye, barley, and oat grain, sugar and fodder beets, carrots, potatoes, sweet potatoes
Високий вміст кислоти / High acid content	Цитрусові фрукти, ягоди, смородина, виноград, ківі, ананас, ревень / Citrus fruits, berries, currants, grapes, kiwis, pineapple, rhubarb	Лимон, мандарин, апельсин полуниця, чорниця, малина, чорна смородина, червона смородина, біла смородина / Lemon, tangerine, orange, strawberry, blueberry, raspberry, black currant, red currant, white currant

Ефективність екстракції методів аналізу залишків пестицидів. Ефективність екстракції вважається ключовою стадією для розробки методу [1]. Описуючи метод, необхідно дати відомості щодо розчинників і умов (температура, рН, час), які використовувалися. Низька ефективність екстракції може бути основним джерелом систематичної помилки правильності методу та істотно вплинути

Effectiveness of extraction in pesticide residue analysis methods. Extraction effectiveness is considered a key stage in method development. When describing the method, it is essential to provide information on the solvents and conditions (temperature, pH, time) used. Low extraction efficiency can be a major source of systematic error in the method's accu-

на точність результатів. Але ефективність екстракції не може бути підтверджена традиційними дослідженнями повернення аналіту, проведеним з пробами, збагаченими аналітом незадовго до аналізу. Суворі валідації ефективності екстракції всіх залишків, включених до визначення залишку, може бути виконана лише з пробамі, в які залишки потрапили шляхом, яким вони зазвичай потрапляють до проби при застосуванні ЗЗР на с/г культурах. Це зазвичай має місце у дослідженнях метаболізму, де ефективність екстракції може бути визначена за допомогою радіоактивно мічених аналітів. У документі IUPAC, присвяченому пов'язаним залишкам ксенобіотиків у харчових продуктах рослинного та тваринного походження, рекомендується: «Процедури екстракції, що використовуються в методах аналізу залишків, повинні бути валідовані з використанням проб [з накопиченими залишками] з радіомічених досліджень...» [22]. Для підвищення ефективності екстракції продуктів з низьким вмістом вологи (зернових, сухофруктів) рекомендується додавати воду до проби перед екстракцією. Слід перевірити вплив часу струшування на втрати аналіту, щоб уникнути неприйнятних втрат. Якщо визначення МРЗ залишку пестициду включає солі, важливо, щоб солі були дисоційовані за допомогою аналітичного методу, що використовується. Зазвичай це досягається додаванням води до або під час екстракції.

В ідеалі продукти, що представляють інтерес з досліджень метаболізму та сівозміни, мають бути збережені для визначення ефективності екстракції постреєстраційних методів та методів для збору даних про залишки з контрольованих польових випробувань та досліджень сівозміни.

Хроматографічне розділення та визначення. Визначення вмісту діючих речовин у екстрактах проб рослин, харчових продуктів рослинного і тваринного походження, кормів і об'єктів довкілля зазвичай проводять з використанням капілярної газової хроматографії (ГХ) та/або вискоефективної або ультраефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ або УЕРХ) у поєднанні з мас-спектрометрією (МС) [4]. Можуть використовуватися різні системи виявлення МС, зокрема одиночний або потрійний квадруполь, іонна пастка, часопролітна або орбітальна пастка з різними методами іонізації: електронна іонізація (ЕІ), хімічна іонізація (ХІ), хімічна іонізація при атмосферному тиску (ХІАТ) та іонізація електророзпиленням (ІЕР). Можуть використовуватися різні режими збору даних, зокрема повне сканування, моніторинг вибраних іонів (МВІ), моніторинг вибраних реакцій (МВР) та моніторинг множинних реакцій (ММР).

У даний час селективні детектори для ГХ (ЕЗД, ПФД, ІПФД, АФД) і РХ (діодна матриця, флуоресценція) не так широко використовуються, оскільки вони мають лише обмежену специфічність. Їхнє застосу-

вання може значно впливати на точність результатів. Однак, ефективність екстракції не може бути підтверджена традиційними дослідженнями повернення аналіту, проведеним з пробамі, збагаченими аналітом незадовго до аналізу. Суворі валідації ефективності екстракції всіх залишків, включених до визначення залишку, може бути виконана лише з пробамі, в які залишки потрапили шляхом, яким вони зазвичай потрапляють до проби при застосуванні ЗЗР на с/г культурах. Це зазвичай має місце у дослідженнях метаболізму, де ефективність екстракції може бути визначена за допомогою радіоактивно мічених аналітів. У документі IUPAC, присвяченому пов'язаним залишкам ксенобіотиків у харчових продуктах рослинного та тваринного походження, рекомендується: «Процедури екстракції, що використовуються в методах аналізу залишків, повинні бути валідовані з використанням проб [з накопиченими залишками] з радіомічених досліджень...» [22]. Для підвищення ефективності екстракції продуктів з низьким вмістом вологи (зернових, сухофруктів) рекомендується додавати воду до проби перед екстракцією. Слід перевірити вплив часу струшування на втрати аналіту, щоб уникнути неприйнятних втрат. Якщо визначення МРЗ залишку пестициду включає солі, важливо, щоб солі були дисоційовані за допомогою аналітичного методу, що використовується. Зазвичай це досягається додаванням води до або під час екстракції.

Ідеально, продукти інтересу з досліджень метаболізму та сівозміни, мають бути збережені для визначення ефективності екстракції постреєстраційних методів та методів для збору даних про залишки з контрольованих польових випробувань та досліджень сівозміни.

Хроматографічне розділення та визначення. The determination of active substance content in extracts from plant samples, food products of plant and animal origin, animal feeds, and environmental objects is usually carried out using capillary gas chromatography (GC) and/or high-performance or ultra-high-performance liquid chromatography (HPLC or UHPLC) combined with mass spectrometry (MS) [4]. Different MS detection systems can be used, including single or triple quadrupole, ion trap, time-of-flight, or orbital trap, with various ionization methods: electron ionization (EI), chemical ionization (CI), atmospheric pressure chemical ionization (APCI), and electrospray ionization (ESI). Various data collection modes can be applied, including full scanning, selected ion monitoring (SIM), selected reaction monitoring (SRM), and multiple reaction monitoring (MRM).

Currently, selective detectors for GC (ECD, PFD, FPD, AFD) and LC (diode array, fluorescence) are not as widely used because they have limited specificity. Their application, even in combination with columns of varying polarity, does not guarantee unambiguous

вання навіть у поєднанні з колонками різної полярності не забезпечує однозначної ідентифікації. Ці обмеження можуть бути прийнятними для пестицидів, що часто зустрічаються, а також, якщо деякі результати підтверджуються з використанням більш специфічного методу виявлення. У будь-якому разі такі обмеження в мірі ідентифікації слід враховувати під час повідомлення результатів.

Підтверджуючі методи. Якщо початковий аналіз не забезпечує однозначної ідентифікації чи не відповідає вимогам кількісного аналізу, потрібен підтверджуючий аналіз [1], тобто повторний аналіз екстракту або проби. У випадках перевищення МРЗ завжди потрібний підтверджуючий аналіз іншої аналітичної порції. Для незвичайних комбінацій пестицид/матриця рекомендується також підтверджуючий аналіз. Як правило, він не потрібен, коли первісний (основний) метод(и) визначення залишків показує специфічність для аналізу, а джерело залишку аналізу відоме. Це типовий випадок для методів, що розробляються виключно для цілей передреєстрації.

Підтверджуючий метод використовується для методів післяреєстрації одного залишку або методів для дотримання МРЗ для демонстрації їх селективності. Властивості аналізу слід враховувати при виборі відповідного вимірювального обладнання.

Мас-спектрометрія у поєднанні з системою хроматографічного поділу є дуже потужною комбінацією для ідентифікації аналізу в екстракті проби. Вона одночасно надає дані про час утримування, співвідношення маса/заряд (m/z) та відносний зміст (інтенсивність).

Розробка окремого підтверджуючого методу зазвичай не потрібна, коли оригінальний метод заснований на мас-спектрометрії або іншому високоспецифічному методі. Наприклад, метод ГХ/МС вважається високоспецифічним для аналізу за умови, що для ідентифікації/кількісного визначення використовуються щонайменше три іонні фрагменти з відношенням m/z більше 100 [4]. Необхідно вказати обрані іони та причини їх вибору. У разі ВЕРХ/МС-МС метод вважається високоспецифічним, коли підтверджено два іонні переходи. При цих попередніх умовах додатковий підтверджуючий метод не потрібен.

Наступні методи вважаються прийнятними як підтверджуючі методи:

- ГХ/МС або РХ/МС, за умови, що моніториться (відстежується) достатня кількість іонів і наводяться причини їх вибору;
- ВЕРХ/ДМД, якщо УФ-спектр характерний для укріплених проб на межі кількісного визначення (повинен бути представлений УФ-спектр, отриманий в умовах визначення);
- альтернативна методика виявлення;
- дериватизація (якщо це не був початковий метод);

identification. These limitations may be acceptable for commonly encountered pesticides and when some results are confirmed using a more specific detection method. In any case, such limitations in identification capacity should be considered when reporting results.

Confirmatory methods. If the initial analysis does not provide unequivocal identification or does not meet the requirements of quantitative analysis, a confirmatory analysis is required [1], meaning a repeated analysis of the extract or sample. In cases of exceeding MRLs, a confirmatory analysis of a different analytical portion is always necessary. A confirmatory analysis is also recommended for unusual pesticide/matrix combinations. As a general rule, confirmatory analysis is not needed when the initial (primary) residue determination method demonstrates specificity for the analyte, and the source of the analyte residue is known. This is typically the case for methods developed exclusively for pre-registration purposes.

A confirmatory method is used for post-registration methods for individual residues or methods for MRL compliance to demonstrate their selectivity. The properties of the analyte should be taken into account when selecting appropriate measurement equipment.

Mass spectrometry combined with chromatographic separation is a very powerful combination for identifying the analyte in the sample extract. It provides data on retention time, mass-to-charge ratio (m/z), and relative content (intensity) simultaneously.

The development of a separate confirmatory method is usually not necessary when the original method is based on mass spectrometry or another highly specific method. For example, a GC/MS method is considered highly specific for the analyte provided that at least three ion fragments with an m/z ratio greater than 100 are used for identification/quantification [4]. The selected ions and the reasons for their choice must be specified. In the case of HPLC/MS-MS, the method is considered highly specific when two ion transitions are confirmed. Under these conditions, an additional confirmatory method is not needed.

The following methods are considered acceptable as confirmatory methods:

- GC/MS or LC/MS, provided that a sufficient number of ions are monitored and the reasons for their selection are provided;
- HPLC/DAD, if the UV spectrum is characteristic for fortified samples at the quantitative determination threshold (the UV spectrum obtained during the analysis should be provided);
- alternative detection techniques;
- derivatization (if it was not the initial method);

— для підтвердження результатів може також стати корисним варіювання стадій розподілу та очищення.

Дериватизація. Для аналізу деяких сполук, зокрема з високою полярністю або поганими хроматографічними властивостями, може стати потрібною дериватизація аналіту [1]. Похідні (деривати) можна отримати до хроматографічного аналізу або як частину хроматографічної процедури (до або після колонки). Похідне має бути стабільним, а його одержання відтворюваним [4]. Коли кількісна оцінка заснована на визначенні похідного, калібрування переважно проводиться з використанням стандартних розчинів цього похідного, якщо тільки етап дериватизації не є невід'ємною складовою системи виявлення. Якщо похідне не доступне як еталонний стандарт, його слід згенерувати в аналітичному наборі, використовуючи ту ж процедуру дериватизації, що і для проби. За цих обставин повинно бути повне обґрунтування. Середній вихід та прецизійність етапу дериватизації повинні якнайбільше бути продемонстровані. Метод вважається специфічним для аналіту, якщо продукт дериватизації специфічний для цього аналіту. Однак, коли отримане похідне є звичайним похідним двох і більше діючих речовин або метаболітів і класифікується як інша чинна речовина – метод слід вважати неспецифічним.

Звіт про проведені дослідження при розробці методів аналізу залишків пестицидів.

Вступ. У цьому розділі наведено загальну інформацію та дані, які мають бути включеними до опису методів аналізу, що використовуються для визначення залишків пестицидів [1].

Царина застосування. Відповідні продукти/матриці. Принципи аналітичної процедури, включаючи ідентифікацію хімічних речовин, що визначаються, а також межі виявлення (за необхідності) і кількісне визначення.

Матеріали та методи. Еталонні (референтні) сполуки: хімічна назва, номер CAS, хімічна структура, молекулярна формула та маса, чистота, дані про закінчення терміну придатності, умови зберігання. Приготування вихідних розчинів. Приготування калібрувальних розчинів.

Процедура. Детальний опис аналітичної процедури поетапно, з особливим акцентом на реагенти або процедурні кроки, що вимагають спеціальних запобіжних заходів, щоб уникнути загроз безпеці або здоров'ю. Підготовка проби. Екстракція – демонстрація ефективності, якщо застосовуються, наприклад, сухі с/г субстрати, пов'язані залишки тощо.

Збагачення проби діючою речовиною, якщо було застосовано під час розробки методу. Очищення. Дериватизація (якщо була). Хроматографічні умови/склад рухомої фази, якщо використовується хроматографічний поділ. Стабільність стандартних розчинів та екстрактів

Прилади. Опис (марка/модель, тип/селективність

— to confirm results, variation in the stages of partitioning and purification may also be useful.

Derivatization. For the analysis of certain compounds, especially those with high polarity or poor chromatographic properties, derivatization of the analyte may be necessary [1]. Derivatives (derivates) can be prepared before chromatographic analysis or as part of the chromatographic procedure (before or after the column). The derivative must be stable, and its preparation should be reproducible [4]. When quantitative assessment is based on the determination of the derivative, calibration is generally performed using standard solutions of that derivative, unless the derivatization step is an integral part of the detection system. If the derivative is not available as a reference standard, it should be generated in the analytical set using the same derivatization procedure as for the sample. In such cases, a complete justification should be provided. The average yield and precision of the derivatization step must be demonstrated to the fullest extent. The method is considered specific for the analyte if the derivative product is specific to that analyte. However, when the derivative formed is a common derivative of two or more active substances or metabolites and is classified as another active substance, the method should be considered non-specific.

Report on research conducted in the development of methods for pesticide residue analysis

Introduction. This section provides general information and data that must be included in the description of methods used for the determination of pesticide residues [1].

Application Scope. Relevant products/matrices. Principles of the analytical procedure, including the identification of chemicals being analysed, as well as detection limits (if necessary) and quantitative determination.

Materials and Methods. Reference (standard) compounds: chemical name, CAS number, chemical structure, molecular formula and mass, purity, expiration date, storage conditions. Preparation of initial solutions. Preparation of calibration solutions.

Procedure. A detailed step-by-step description of the analytical procedure, with special emphasis on reagents or procedural steps that require specific precautions to avoid safety or health hazards. Sample preparation. Extraction – demonstration of effectiveness, especially when using dry agricultural substrates, bound residues, etc. Fortification of the sample with active substance, if applied during method development. Purification. Derivatization (if applied). Chromatographic conditions/composition of the mobile phase, if chromatographic separation is used. Stability of standard solutions and extracts.

Equipment. Description of equipment (brand/model, type/selectivity of detectors, columns (packing materials, dimensions), carrier gases, etc.).

детекторів, колонки (пакувальні матеріали, розміри), гази-носії тощо).

Робочі умови (наприклад, швидкості потоку рухомої фази, температура, напруга, умови хроматографування тощо). Процедури калібрування.

Перешкоди. Опис будь-яких перешкод, обумовлених матрицею проби, іншими пестицидами, розчинниками, лабораторним посудом.

Підтверджуючі методи.

Розрахунки. Покроковий опис. Чинники калібрування. Аналіт у пробі.

Інше. Будь-яка та вся додаткова інформація, яка вважається доречною та актуальною для надання повного та докладного опису аналітичної методології визначення залишку та засобів розрахунку результатів залишку.

Очікувані параметри методу. Повернення (оцікуване середнє та діапазон повернень). Включаючи індивідуальні значення повернення, середні значення повернення та їхнє відносне стандартне відхилення для кожного компонента залишку, що представляє інтерес, у кожному продукті, що тестується під час розробки методу.

Прецизійність. Межі виявлення (за необхідності) та кількісного визначення. Тестування на міцність, якщо воно виконане. Обмеження.

Репрезентативні хроматограми. Наступні репрезентативні хроматограми мають бути включені до звіту про розробку методу. Порожній контроль. (Бланк) Аналітичні/матричні стандарти. Найнижчі рівні збагачення. Оброблені проби

Заключення. Підсумок застосування аналітичної процедури для вимірювання конкретних тестованих сполук у різних тестових субстратах, наявність обладнання, перешкоди, стабільність і т.п.

ВИСНОВКИ. На підставі розгляду керівних документів Європейського Союзу (ЄС) та Організації економічного співробітництва і розвитку (ОЕСР) з перед- і післяреєстраційних методів аналізу залишків пестицидів пропонується створити вітчизняні методичні документи щодо розробки і застосування перед- і післяреєстраційних методів визначення залишків пестицидів у продуктах харчування, кормах і об'єктах оточуючого середовища з урахуванням особливостей застосування ЗЗР в Україні.

Конфлікт інтересів. Автор зазначає про відсутність конфлікту інтересів.

Operating Conditions. For example, flow rate of the mobile phase, temperature, voltage, chromatographic conditions, calibration procedures.

Interferences. Description of any interferences caused by the sample matrix, other pesticides, solvents, or laboratory glassware.

Confirmatory Methods.

Calculations. Step-by-step description of the calculations. Calibration factors. Analyte concentration in the sample.

Other. Any additional information deemed relevant and necessary to provide a complete and detailed description of the analytical methodology for residue determination and the means of calculating the residue results.

Expected method parameters. Recovery (expected average and recovery range). Including individual recovery values, average recovery values, and their relative standard deviation for each residue component of interest in each tested product during method development.

Precision. Limits of detection (if necessary) and quantification. Strength testing, if performed. Limitations.

Representative chromatograms. The following representative chromatograms should be included in the method development report: Blank control. Analytical/matrix standards. The lowest levels of enrichment. Processed samples.

Conclusion. Summary of the application of the analytical procedure for measuring specific test compounds in different test substrates, the presence of equipment, interferences, stability, etc.

Conclusions. Based on the review of the guiding documents of the European Union (EU) and the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) regarding pre- and post-registration pesticide residue analysis methods, it is proposed to create domestic methodological documents for the development and application of pre- and post-registration methods for determining pesticide residues in food products, animal feed, and environmental objects, taking into account the specifics of PPPs use in Ukraine.

Conflict of Interest. The author note that there is no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Organisation for Economic Co-operation and Development. Series on Pesticides. Number 39. Guidance Document on Pesticide Residue Analytical Method. ENV/JM/MONO(2007)17, OECD. Paris 2007:34. [https://one.oecd.org/MONO\(2007\)17.pdf](https://one.oecd.org/MONO(2007)17.pdf)
2. SANTE/2020/12830 (combined guidance). Guidance Document on Pesticide Analytical Methods for Risk Assessment and Post-approval Control and Monitoring Purposes. SANTE Rev.2.2023:51 <https://food.ec.europa.eu/system/files/pesti>
3. Guidance SANTE 11312/2021 – Analytical quality control and method validation procedures for pesticide residues analysis in food and feed.SANTE 2022:57 [https://food.ec.europa.eu.system](https://food.ec.europa.eu/system)
4. Ambrus AA, Ngoc Doan VV, Szenczi-Cseh J, Szemanne-Dobrik H, Adrienn Vásárhelyi A. Quality

- Control of Pesticide Residue Measurements and Evaluation of Their Results. *Molecules*. 28(3) 2023: 954. doi: 10.3390/molecules28030954.
5. ДСТУ EN ISO/IEC 17025:2019 Загальні вимоги до компетентності випробувальних та калібрувальних лабораторій (EN ISO/IEC 17025:2017, IDT; ISO/IEC 17025:2017, IDT). Київ ДП «Укр НДНЦ» 2020: 31. <http://www.karantin.te.ua> > file > untitled 2019.
 - [DSTU EN ISO/IEC 17025:2019 General requirements for the competence of testing and calibration laboratories (EN ISO/IEC 17025:2017, IDT; ISO/IEC 17025:2017, IDT). Kyiv SE 'Ukrainian research and training centre', 2020: 31. URL: <http://www.karantin.te.ua>>file>untitled2019].
 6. ДСТУ 7392-2013 Атестація методик виконання вимірювань. Основні положення та порядок виконання. Мінекономрозвітку України 2014: 11. URL: <http://ksv.do.am>>DSTU2>dstu_7392-2013
 - [DSTU 7392-2013 Certification of measurement methods. Ministry of Economic Development and Trade of Ukraine, 2014: 11. URL: <http://ksv.do.am>>DSTU2>dstu_7392-2013].
 7. ДСТУ EN 482:2016 Повітря робочої зони. Загальні вимоги до характеристик методик вимірювання вмісту хімічних речовин (EN 482:2012+A1:2015, IDT). НІЦ «Леонорм» 22 с.
 - [DSTU EN 482:2016 Workplace air. General requirements for the characteristics of methods for measuring the content of chemicals (EN 482:2012+A1:2015, IDT). SIC 'Leonorm'. 22 p.]
 8. ДСТУ EN ISO 15189:2015 Медичні лабораторії. Вимоги до якості та компетентності (EN ISO 15189:2012, IDT) «Укр НДНЦ» 52 с.
 - <https://zakon.isu.net.ua> > sites > files > normdocs.
 - [DSTU EN ISO 15189:2015 Medical laboratories. Quality and competence requirements (EN ISO 15189:2012, IDT) 'Ukrainian research and training centre' 52 p. URL: [su.net.ua](https://zakon.isu.net.ua)<https://zakon.isu.net.ua> > sites > files > normdocs].
 9. The manager's guide to VAM, UK Department of Trade and Industry, Valid Analytical Measurement Programme. VAM Principles M.Sargent. *Anal.Proc.*, 32. 1995: 201-202. doi.org/10.1039/A19953200201.
 10. Commission Regulation (EU) No 283/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for active substances, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market Official Journal of the European Union – L 93 2013: 85-152 ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2013/284/oj>.
 11. Commission Regulation (EU) No 284/2013 of 1 March 2013 setting out the data requirements for plant protection products, in accordance with Regulation (EC) No 1107/2009 of the European Parliament and of the Council concerning the placing of plant protection products on the market. OJ L 93 2013: 85-93. ELI: <http://data.europa.eu/eli/reg/2013/284/oj>.
 12. Technical Active Substance and Plant Protection products: Guidance for generating and reporting methods of analysis in support of pre- and post-registration data requirements for Annex (Section 4) of Regulation (EU) No 283/2013 and Annex (Section 5) of Regulation (EU) No 284/2013. SANCO/3030/99 rev.5 22 March 2019: 21. <https://www.phytocontrol.com> > .
 1. 13. ДСТУ 7392-2013 Атестація методик виконання вимірювань. Основні положення та порядок виконання. Мінекономрозвітку України 2014: 11. URL: <http://ksv.do.am> > DSTU2 > dstu_7392-2013.
 - [DSTU 7392-2013 Certification of measurement methods. Basic provisions and procedure for implementation. Ministry of Economic Development of Ukraine 2014: 11].
 14. Guidelines on performance criteria for method of analysis for the determination of pesticide residue in food and feed. CXG 90-2017 FAO/WHO 2017:13 <https://www.fao.org>>sh-proxy.
 15. Principle and Methods for the Risk Assessment of the Chemical in Food. Chapter 3 Chemical Characterization, Analytical Methods and the Development of Specification. FAO WHO 2009:30. URL: <https://inchem.org> > ehc > ehc > ehc240_ chapter 3.
 16. ICH Topic Q2 (R1) Validation of analytical procedures. Text and Methodology. Int.Conf.Harmon EMA 2005:15. URL: <https://www.ema.europa.eu> > scientific-guideline.
 17. Submission and evaluation of pesticide residues data for the estimation of maximum residues levels in food and feed. Third edition. FAO 2016:286 ISBN 978-92-5-109133-3. URL: <https://www.fao.org> > .
 18. Evaluation of pesticide residues for estimation residue levels and calculation of dietary intake. Training manual. FAO 2016:500 ISBN 978-92-5-107114-4.
 19. Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council of 18 December 2006 concerning the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH), establishing a European Chemicals Agency, amending Directive 1999/45/EC and repealing Council Regulation (EEC) No 793/93 and Commission Regulation (EC) No 1488/94 as well as Council Directive 76/769/EEC and Commission Directives 91/155/EEC, 93/67/EEC, 93/105/EC and 2000/21/EC O J L 396 2006: 858. URL: <https://www.fao.org> > details.
 20. European Committee for Standardisation (CEN) EN 15662:2018. Foods of plant origin - Multimethod for the determination of pesticide residues using GC- and LC based analysis following acetonitrile extraction/partitioning and clean-up by dispersive SPE - Modular QuEChERS-method. 23 May 2018: 84. URL: <https://standards.iteh.ai> > cen.
 21. Anastassiades M, Lehotay S, Štajnbaher D, Schenck

F. Fast and Easy Multiresidue Method Employing Acetonitrile Extraction/Partitioning and "Dispersive Solid-Phase Extraction" for the Determination of Pesticide Residues in Produce Journal of AOAC International, Volume 86, Issue 2, 2003: 412–431. <https://doi.org/10.1093/jaoac/86.2.412>.

22. IUPAC Reports on Pesticides (40): Bound Xenobiotic Residues in Food Commodities of Plant and Animal Origin Pure Appl. Chem. Vol 70, No 7, 1998: 1423-1447. <http://dx.doi.org/10.1351/pac199870071423>.

Інформація про автора

Віталій Чміль – доктор біологічних наук, кандидат хімічних наук, головний науковий співробітник, Державне підприємство "Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України", вул. Героїв Оборони, 6, м. Київ, 03127, Україна. <https://orcid.org/0009-0008-1080-4332>.

Стаття надійшла до редакції 10.01.2025 р.

Дата рецензування 12.04.2025 р.

Дата публікації (оприлюднення) 01.07.2025 р.

Information about author

Vitalii Chmil – Doctor of biological sciences, Candidate of chemistry sciences, main researcher, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st., 03127, Kyiv, Ukraine. <https://orcid.org/0009-0008-1080-4332>.

Received January, 10, 2025

Review date April, 12, 2025

Publication date July, 01, 2025