Проект технической документации на препарат ФАРГО, КС (250 г/л тебуконазола + 80 г/л ципроконазола)

Оценка воздействия на окружающую среду

Москва 2020 г.

А. Основные сведения

1. Наименование пестицида:

ФАРГО, КС (250 г/л тебуконазола + 80 г/л ципроконазола)

2. ***Изготовитель/регистрант: (название, ОГРН, адрес, телефон, факс, E-mail)***

ООО «Агро Эксперт Груп»
ОГРН № 1027708006996
107023, РФ, г. Москва, ул. Большая Семёновская, д. 40, стр.13, эт.08, пом. 811;
тел.: +7(495)781-31-31 факс: +7(495) 781-79-79,
E-Mail: info@agroex.ru

Производитель действующего вещества:

Тебуконазол:

«Джиангсу Севенконтинент Грин Кемикал Ко., ЛТД» (Адрес: Северная зона Химической зоны Донша, Джиансу 215600, Китай)/ «JIANGSU SEVENCONTINENT GREEN CHEMICAL CO., LTD.» (ADD: NORTH AREA OF DONGSHA CHEM-ZONE, ZHANGJIANG, JIANGSU 215600, CHINA).

Ципроконазол

«Джиангсу Севенконтинент Грин Кемикал Ко., ЛТД» (Адрес: Северная зона Химической зоны Донша, Джиансу 215600, Китай)/ «JIANGSU SEVENCONTINENT GREEN CHEMICAL CO., LTD.» (ADD: NORTH AREA OF DONGSHA CHEM-ZONE, ZHANGJIANG, JIANGSU 215600, CHINA).

Производитель продукта:

ООО «Волга Индастри», ОГРН 1103461001951
Адрес: 400097, г. Волгоград, ул. 40 лет ВЛКСМ, 57, корп. 11-4; тел.: +7(8442)40-68-04, факс: +7 (8442)40-69-43; e-mail: info@vlg-industry.ru

3. Назначение препарата:

Фунгицид

4. Действующее вещество (по ISO):

ISO: тебуконазол;
IUPAC: (RS)-1-p-хлорфенил-4,4-диметил-3-(1H-1,2,4-триазол-1-илметил) пентан-3-ол;
GAS RN: 107534-96-3

ISO: ципроконазол;
IUPAC: (2RS, 3RS, 2RS, 3RS)-2-(4-хлорофенил)-3-циклопропил-1(1H-1,2,4-триазол-1ул) бутан-2-ол
CAS RN: 94361-06-5

5. Химический класс действующего вещества:

Тебуконазол	Производные триазола
Ципроконазол	триазолы

6. Концентрация действующего вещества (в г/л или г/кг):

Тебуконазол	250 г/л
Ципроконазол	80 г/л

7. ***Препаративная форма:***

Концентрат суспензии

8. ***Паспорт безопасности (для пестицидов отечественного производства), лист безопасности (для пестицидов зарубежного производства):***

Будет представлен позже.

9. ***Нормативная и/или техническая документация для препаратов, производимых на территории Российской Федерации:***

ТУ 20.20.15-093-59119721-2018

10. ***Разрешение изготовителя препарата представлять его для регистрации (в случае, если регистрантом не является сам изготовитель):***

Не требуется – регистрантом является изготовитель

11. ***Разрешение регистранту представлять изготовителя (для микробиологических препаратов):***

Не требуется – не является микробиологическим препаратом.

12. ***Регистрация в других странах (номер регистрационного удостоверения, дата выдачи, сфера и регламенты применения):***

Нет.

В. Сведения по оценке биологической
1. Спектр действия:

Системный фунгицид широкого спектра действия, обладающий защитными, лечебными и искореняющими свойствами.

2. Сфера применения:
2.1 Культуры: пшеница озимая и яровая и ячмень озимый и яровой
2.2. Вредные объекты (с латинскими названиями):

Культура	**Вредный объект**	**Вредный объект (латинское название)**
1	2	3
Пшеница озимая и яровая, ячмень озимый и яровой	Септориоз Сетчатая пятнистость Ржавчина бурая, стеблевая Пиренофороз (жёлтая пятнистость) Мучнистая роса Ржавчина карликовая Тёмно-бурая пятнистость Гельминтоспориоз Ринхоспориоз	Septoria spp. Drechslera teres Puccinia recondita, Puccinia graminis Puccinia Striifrmis Erysiphales Puccinia hordei Bipolaris sorokiniana Helminthosporium spp. Rhynchosporium secalis

3. Рекомендуемые регламенты применения:
3.1. Срок проведения обработок:
3.1.2. Фаза развития защищаемой культуры:
3.2. Кратность обработок:
3.3. Интервал между обработками:

Культура	**Норма расхода препарата, л/га**	**Вредный объект**	**Способ, время обработки, особенности применения**	**Сроки ожидания (кратность обработок)**
Пшеница озимая и яровая	0,4-0,5	Септориоз, ржавчина бурая, стеблевая, желтая, пиренофороз, мучнистая роса	Опрыскивание в период вегетации. Расход рабочей жидкости – 300 – 400 л/га.	30(2)
Ячмень озимый и яровой	0,4-0,5	Мучнистая роса, ржавчина карликовая, сетчатая пятнистость, темно-бурая пятнистость, ринхоспориоз, гельминтоспориоз	Опрыскивание в период вегетации. Расход рабочей жидкости – 300 – 400 л/га.	30(2)

Сроки безопасного выхода на обработанные площади для проведения механизированных и ручных работ – 3 дня.

4. Рекомендуемая норма расхода и способ применения:

См. п. 3

5. Рекомендуемый срок ожидания (в днях до сбора урожая):

См. п. 3

6. Вид (механизм) действия на вредные организмы:

Тебуконазол относится к деметилирующим ингибиторам (DMI фунгициды), действие которых основано на процессе ингибирования биосинтеза стерина, а именно C^{14}-демитилазы в синтезе стерина патогенными организмами. После проникновения препарата, производство эргостерина прекращается, происходит накопление промежуточных продуктов синтеза, что приводит к нестандартной мембранной структуре, изменению свойств мембраны (например, её проницаемости), аномальному росту патогенна, снижению воспроизводства и в конечном итоге – смерти клетки. Ципроконазол обладает системным действием, нарушает процессы синтеза эргостеролов в клетках фитопатогенов.

7. Период защитного действия:

Обеспечивает долговременное защитное действие культурных растений от фазы прорастания семян до фазы кущения культуры.

8. Селективность:

Обладает высокой селективностью к патогенам. В рекомендуемых нормах расхода безопасен для культурных растений.

9. Скорость воздействия:

Сразу после обработки.

10. Совместимость с другими препаратами:

Препарат совместим с большинством фунгицидов и инсектицидов. В каждом случае необходима предварительная проверка на совместимость смешиваемых компонентов.

11. Биологическая эффективность:

Данные будут представлены после проведения испытаний по биологической эффективности.

12. Фитотоксичность, толерантность защищаемых культур:

Не проявляет фитотоксичности по отношению к обрабатываемым культурам при соблюдении рекомендуемых норм расхода препарата.

13. Возможность возникновения резистентности:

При соблюдении регламентов применения случаев возникновения резистентности к препарату не выявлено.

14. Возможность варьирования культур в севообороте:

При соблюдении регламентов применения не оказывает отрицательного воздействия на последующие культуры севооборота.

15. Результаты оценки биологической эффективности и безопасности в других странах:

Тебуконазол и ципроконазол показали высокую эффективность при применении на сельскохозяйственных культурах в разных странах, где они зарегистрированы и рекомендованы к применению.

16. Результаты определения остаточных количеств в других странах (в динамике):

Остаточные количества тебуконазола и ципроконазола изучены в динамике на различных культурах в разных странах. Результаты не противоречат гигиеническим нормативам.

17. Влияние препарата на полезную энтомофауну защищаемого агроценоза:

Не влияет.

С. Физико-химические свойства

С1. Физико-химические свойства действующего вещества

<u>ТЕБУКОНАЗОЛ</u>

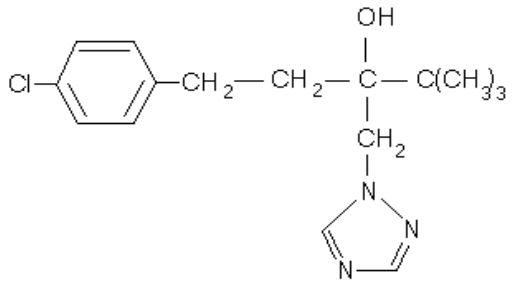
1. Действующее вещество (по ISO, IUPAK, N CAS):

ISO: тебуконазол;

IUPAC: (RS)-1-р-хлорфенил-4,4-диметил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил) пентан-3-ол;

CAS RN: 107534-96-3

2. Структурная формула:



3. Эмпирическая формула:

$C_{16}H_{22}ClN_3O$

4. Молекулярная масса:

307,8

5. Агрегатное состояние:

Твердое кристаллическое вещество

6. Цвет, запах:

Бесцветный, без запаха

7. Давление паров в мм рт. ст. при t 20^0 и 40^0С:

9,8 $\times 10^{-9}$ мм рт. ст. при 20°С.

8. Растворимость в воде:

3,2 х 10^{-2} г/л (pH=5-9, 20°С).

9. Растворимость в органических растворителях в г/л:

При 20^0 С:

Растворитель	Растворимость, г/л
Ацетон	>200
Ацетонитрил	50-100
Диметилформамид	>200
Дихлорметан	>200

н-гексан	<0,1
Октанол	50-100
2-пропанол	50-100
Толуол	50-100
Смесь этанола/лутрола 1:1	100-200

10. Коэффициент распределения n-октанол / вода:

LogP=3,7 (20 °C)

11. Температура плавления:

102,4 °C

12. Температура кипения и замерзания:

$T_{кип}$ =124,8 °C

13. Температура вспышки и воспламенения:

>49 °C

14. Стабильность в водных растворах (pH 3-5, 7, 10) при t-20°C, в том числе при низких концентрациях (менее 1 мг/дм^3):

Тебуконазол проявляет устойчивость при повышенных температурах, фотолизе и гидролизе в чистой воде в стерильных условиях. Стабилен в кислой, нейтральной и щелочной средах:
DT_{50} >1 года (pH 4-9, 22°C)
Фотохимическое разложение (естественный солнечный свет) в водном растворе после 30 дней освещения не наблюдалось.

15. Плотность:

1,249 г/см^3 (20 °C)

<u>ЦИПРОКОНАЗОЛ</u>

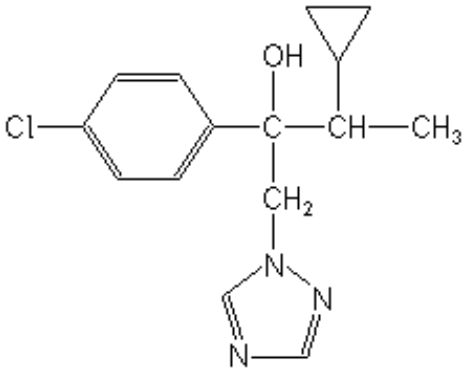
1. Действующее вещество (по ISO, IUPAK, N CAS):

ISO: ципроконазол

IUPAC: (2RS, 3RS, 2RS, 3RS)-2-(4-хлорофенил)-3-циклопропил-1(1H-1,2,4-триазол-1ул) бутан-2-ол

CAS RN: 94361-06-5

2. Структурная формула:



3. Эмпирическая формула:

$C_{15}H_{18}ClN_3O$

4. Молекулярная масса:

291,8 г/моль

5. Агрегатное состояние:

Мелкодисперсный порошок

6. Цвет, запах:

Белый, без запаха

7. Давление паров в мм рт. ст. при t 20^0 и 40^0C:

$2,6*10^{-5}$ Па (25°C)

8. Растворимость в воде:

93 мг/л при 22°C (pH 7.1)

9. Растворимость в органических растворителях в г/л:

Растворитель	**Растворимость**
ацетон	360 г/л
дихлорометан	430 г/л
этилацетат	240 г/л
гексан	1,3 г/л
метанол	410 г/л

октанол	100 г/л
толуен	100 г/л

10. Коэффициент распределения n-октанол/вода:

Log Pow = 3,09 при 25ºС

11. Температура плавления:

106,2-106,9ºС

12. Температура кипения и замерзания:

Разлагается при кипении

13. Температура вспышки и воспламенения:

Опасность воспламенения отсутствует (>100ºС)

14. Стабильность в водных растворах (pH 3-5, 7, 10) при t-20°С, в том числе при низких концентрациях (менее 1 мг/дм^3):

Стабилен в водных растворах, не диссоциирует при pH 2-12.

15. Плотность:

1,32 г/см^3 (20 ^{0}С)

С1-1. Физико-химические свойства технического продукта:
<u>ТЕБУКОНАЗОЛ</u>

1. ***Чистота технического продукта, качественный и количественный состав примесей:***

См. сертификат анализа

2. ***Агрегатное состояние:***

Твердое кристаллическое вещество

3. ***Цвет, запах:***

От бесцветного до светло-бежевого, со слабым запахом хлора

4. ***Температура плавления:***

102,4°С

5. ***Температура вспышки и воспламенения:***

>49°С

6. ***Плотность (в случае газообразного состояния вещества, плотность указать при t-0°С и 760 мм рт. ст.):***

1,249 г/см^3 (20 °С)

7. ***Термо- и фотостабильность:***

Тебуконазол проявляет устойчивость при повышенных температурах, фотолизе и гидролизе в чистой воде в стерильных условиях. Стабилен в кислой, нейтральной и щелочной среде:
DT_{50} >1 года (pH 4-9, 22°С)
Фотохимическое разложение (естественный солнечный свет) в водном растворе после 30 дней освещения не наблюдалось.

8. ***Аналитический метод для определения чистоты технического продукта, а также позволяющий определить состав продукта, изомеры, примеси и т. п.:***

Метод газо-жидкостной хроматографии

<u>ЦИПРОКОНАЗОЛ</u>

1. ***Чистота технического продукта, качественный и количественный состав примесей:***

См. сертификат анализа

2. ***Агрегатное состояние:***

Мелкодисперсный порошок

3. ***Цвет, запах:***

Белый, без запаха

4. ***Температура плавления:***

106,7^{0}С

5. ***Температура вспышки и воспламенения:***

>100°С
Не воспламеняется, не способен к самовозгоранию.

6. ***Плотность (в случае газообразного состояния вещества, плотность указать при t-0°С и 760 мм рт. ст.):***

1,32 г/см^3 (20°С)

7. ***Термо- и фотостабильность:***

Фотостабилен
Остается стабильным при гидролизе при pH 5, 7 и 9 в течение 32 дней

8. ***Аналитический метод для определения чистоты технического продукта, а также позволяющий определить состав продукта, изомеры, примеси и т. п.:***

GLS – метод (Газожидкостная хроматография)
HPLC – метод (Высокоэффективная жидкостная хроматография)

С2. Физико-химические свойства препаративной формы

1. Агрегатное состояние:

Жидкость, концентрат суспензии

2. Цвет, запах:

Однородная жидкость светло-янтарного цвета

3. Стабильность водной эмульсии или суспензии:

Стабильность 5% (по препарату) водной эмульсии –стабильная

4. pH:

5,0-7,0

5. Содержание влаги (%):

Не требуется

6. Вязкость:

Нет данных.

7. Дисперсность:

Нет сведений

8. Плотность:

1,006 г/см^3

9. Размер частиц (порошок, гранулы и т. п.):

Не требуется (концентрат суспензии).

10. Смачиваемость:

Не требуется для данной препаративной формы.

11. Температура вспышки:

Более 100^{0}С

12. Температура кристаллизации, морозостойкость:

Стойкость при охлаждении до температуры 0°С – в течение двух часов не должно происходить расслоения, выделения твердых частиц

13. Летучесть:

Не летуч.

14. Данные по слеживаемости:

Не требуется для данной препаративной формы (концентрат суспензии).

15. Коррозионные свойства:

Не обладает коррозионным действием.

16. Качественный и количественный состав примесей:

См. сертификат анализа

17. Стабильность при хранении:

Препарат стабилен при хранении в оригинальной заводской упаковке в течение мин. 2-х лет в температурном интервале от 0^0С до $+30^0$С.

С3. Состав препарата

1. Химическое название для каждой составной части согласно IUPAC, № CAS

Составляющие	**Концентрация, г/1000 л**
Тебуконазол IUPAC: (RS)-1-р-хлорфенил-4,4-диметил-3-(1Н-1,2,4-триазол-1-илметил) пентан-3-ол; CAS RN: 107534-96-3	250,00
Ципроконазол IUPAC: (2RS, 3RS, 2RS, 3RS)-2-(4-хлорофенил)-3-циклопропил-1(1Н-1,2,4-триазол-1ул) бутан-2-ол CAS RN: 94361-06-5	80,00
Диметилдеканамид CAS RN: 14433-76-2	341,25
Сопрофор ФЛ № CAS: 105362-40-1	159,00
Изофорон CAS RN: 78-59-1	169,75

2. Функциональное значение составных частей в препаративной форме:

Компонент	***Назначение***
Тебуконазол	Действующее вещество
Ципроконазол	Действующее вещество
Диметилдеканамид	Растворитель
Изофорон	Растворитель
Сопрофор ФЛ	Диспергатор

D. Токсиколого-гигиеническая характеристика:

D1. Токсикологическая характеристика действующего вещества (технический продукт):

<u>ТЕБУКОНАЗОЛ:</u>

1. ***Острая пероральная токсичность (мыши, крысы) - LD_{50}. порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):***

Объект исследования: крысы
Путь поступления: орально
Доза: 0, 1000, 2000, 3000, 4000, 5000 мг/кг веса тела
LD_{50}: самцы 4400 мг/кг веса тела
самки 3900 мг/кг веса тела
Клиническая картина: В зависимости от дозы наблюдалось снижение двигательной активности, нарушение локомоторной функции, судорожная походка и истощение.

Объект исследования: мыши
Доза: 0, 1000, 2000, 3000, 4000 мг/кг веса тела
Путь поступления: орально
LD_{50}: самцы 2800 мг/кг веса тела
самки > 4000 мг/кг веса тела
Клиническая картина: В зависимости от дозы отмечались расстройства моторики, повышенное мочевыделение, апатия, нарушения дыхания. Вскрытия показали увеличение размеров печени, а также чечевицеобразные желтоваты зоны на поверхности печени.

Объект исследования	**пол**	**LD_{50}, мг/кг веса тела**	**Год проведения исследования**
крысы	самцы	>5000	1983
крысы	самки самцы	3930 4260	1983
крысы	самки самцы	3350 4000	1991
крысы	самки самцы	3933 >5000	1997
крысы	-	3933	1999
мыши	самцы	1615	1983
мыши	самки самцы	3023 2800	1991
кролики	самки самцы & самки	5200 >1000	1983

2. ***Острая кожная токсичность - LD_{50}:***

Объект исследования: крысы

Путь поступления: экспозиция на выбритую кожу (в виде пасты)
Период поступления: 24 часа
Дозы: 0, 1000, 2000, 4000, 5000 мг/кг веса тела
LD_{50}: > 5000 мг/кг веса тела
Клиническая картина: Гибели животных не наблюдалось. Раздражающее действие отсутствовало.

Объект исследования	пол	LD_{50}, мг/кг веса тела	Год проведения исследования
крысы	самцы & самки	>5000	1983
крысы	самцы & самки	>2000	1991
кролики	-	>5000	1997
кролики	-	>5000	1999

3. Острая ингаляционная токсичность - LC_{50}. Порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):

Объект исследования: крысы
Путь поступления: экспозиция аэрозолем (при максимально насыщающей концентрации 0,8 мг/л)
Период поступления: 4 часа
Дозы: 0; 0,3; 0,6; 0,8 мг/л воздуха
LD_{50}: >0,8 мг/л
Клиническая картина: Гибели животных не наблюдалось. Отмечались признаки апатии, исчезавшие через 1-2 часа после окончания экспозиции.

Объект исследования	**пол**	**LD_{50}, мг/м^3 воздуха**	**Путь (период) поступления**	**Год проведения исследования**
крысы	самцы & самки	>818	экспозиция (4 часа) *	1983
крысы	самцы & самки	>371	экспозиция аэрозолем (4 часа)	1988
		>5093	экспозиция дустом (4 часа)	
		>800	экспозиция аэрозолем (4 часа)	

* тебуконазол растворен в этаноле и полиэтиленгликоле

4. Клинические проявления острой интоксикации:

Взъерошенная шерсть, одышка, боковое положение тела, расстройство моторики (шаткая походка), повышенное мочевыделение, апатия.

5. Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки:

Объект исследования: кролики
Путь поступления: аппликация на кожу
Время поступления: 4 часа

Доза: 0,5 г
Клиническая картина: отсутствие раздражающего действия

Объект исследования: кролики
Путь поступления: введение в конъюнктивальный мешок глаза
Доза: 50 мг
Клиническая картина: отсутствие раздражающего действия

Объект исследования	**Время поступления**	**Объект раздражения**	**Клиническая картина**
кролики	4 часа	кожа	отсутствие раздражающего действия
кролики	-	глаза	отсутствие раздражающего действия
кролики	-	кожа	отсутствие раздражающего действия
кролики	-	глаза	умеренное раздражающее действие, обратимое на 7й день
кролики	-	глаза	отсутствие раздражающего действия при дозе 50 мг
кролики	-	глаза	легкое раздражение конъюктивы при дозе 100 мг

6. Замедленное нейротоксическое действие на курах:

Не требуется.

7. Подострая пероральная токсичность (кумулятивные свойства):

Объект исследования: крысы (штамм Вистар)
Путь поступления: перорально (интубацией)
Период воздействия: 4 недели
Дозы: 0, 50, 100, 200, 300 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: Доза 300 мг/кг вызвала незначительную апатию и уменьшение веса тела в течение исследуемого периода. Доза 100 мг/кг и выше вызвала снижение концентрации гемоглобина и значения гематокрита. У самок при дозе 300 мг/кг количество лейкоцитов было увеличено. Отмечено увеличение ферментативной активности печени (глутамат-оксалатная и глутамат-пируватная аминотрансферазы, щелочная фосфатаза) у самок в той же дозе. Дозы 100, 200 и 300 мг/кг вызывали повышение активности энзимов микросомальной монооксигеназной системы, N- и O-диметилаз и цитохрома P450, а также увеличение концентрации триглицеридов в печени. Все эти изменения были обратимы. Анализ мочи не показал аномальных признаков. При дозах 100, 200 и 300 мг/кг – вес печени и селезенки увеличился у животных обоего пола, а также вес почек у самок. Гистопатологические исследования при дозе 300 мг/кг показали жировые изменения в печени и пролиферацию в желчном протоке у самок, у самцов было отмечено укрупнение центроглобулярных гепатоцитов. Гистопатологические изменения были также обнаружены в

коре надпочечников, они заключались в пролиферации эндотелиальных клеток и увеличении жировых вакуолей. Склероз красной пульпы селезенки, связанный с сидеропенией, наблюдался у самцов при дозе 300 мг/кг; сидеропения была также обнаружена у самок при дозе 100 мг/кг

NOEL 50 мг/кг веса тела ежедневно

Объект исследования: крысы (штамм Вистар)
Путь поступления: орально (с пищей)
Период воздействия: 13 недель
Дозы: 0, 100, 500 и 1500 ppm
Клиническая картина: Рассматриваемое поступление не показало отклонений при офтальмологических и гематологических исследованиях, а также анализе мочи. Потребление пищи было увеличено у животных обоего пола при 1500 ppm. Снижение прироста веса тела было замечено при дозе 500 ppm у самок, в течение первых 6ти недель, а при 1500 ppm – у животных обоего пола. Две крысы при дозе 1500 ppm погибли, в других группах смертей не было обнаружено. Некоторые изменения в клинической химии, связанные с дозой или временной последовательностью, были расценены как токсикологически незначащие. Увеличение концентрации мочевины при дозе 1500 ppm и уменьшение концентрации триглицерида при 500 ppm и выше было отмечено только после первых четырех недель и не наблюдалось в конце исследования. Явное увеличение N-диметилазной активности и присутствие цитохрома P450 было обнаружено у самцов при дозе 1500 ppm, также для этой дозы отмечалось увеличение веса печени у самок. Гистопатологическое исследование показало увеличение внутриплазматических вакуолей в клетках пучковой зоны надпочечников (возможно липидное накопление) у некоторых самок при 500 ppm и у всех самок при 1500 ppm. Этот эффект был менее выражен у самцов, так как выше было количество вакуолей в надпочечниках, сформировавшихся у контрольных животных, выбранных для фона.
NOEL 100 ppm

Объект исследования: крысы
Путь поступления: орально (с пищей)
Период воздействия: 90 дней
Дозы: 0, 100, 400 и 1600 ppm
NOEL 400 ppm
LOEL 1600 мг/кг/день

Объект исследования: собаки (порода Бигль)
Путь поступления: орально (с пищей)
Период воздействия: 13 недель
Дозы: 0, 200, 1000 и 5000 ppm (равные 0, 9, 45 и 220 мг/кг веса тела ежедневно как для самок, так и для самцов)
Клиническая картина: Одна собака при дозе 5000 ppm погибла после первого

поступления вещества, при отсутствии предшествующих клинических признаков. Исследуемое вещество не оказывало влияния на температуру тела, частоту пульса и неврологические признаки. Потребление пищи снизилось при дозе 1000 и 5000 ppm, также в этих группах наблюдалось отставание в приросте веса. Несколько собак при 1000 ppm и большинство при 5000 ppm имели ухудшенный пищевой статус. Офтальмологические исследования показали помутнение хрусталика глаза у всех животных при дозе 5000 ppm, которое впервые появляется после семи недель обработки. При той же дозе наблюдалось увеличение количества тромбоцитов и в конце исследования у 6ти из 8ми животных был обнаружен анизоцитоз. Отмечена активность щелочной фосфатазы в плазме: при дозе 1000 ppm она падает, замедляясь во времени; при дозе 5000 ppm – возрастает. Активность N-диметилазы в печени слегка увеличилась в конце исследования в группе 1000 ppm и имела заметный рост при дозе 5000 ppm. Содержание цитохрома P450 также было повышено при дозе 5000 ppm. В группе самой высокой дозы было обнаружено нарушение в составе сывороточных белков, сопровождающееся небольшим снижением содержания альбумина и одновременным повышением β-глобулина. Анализ мочи не показал аномалий, связанных с поглощением исследуемого вещества. Не были найдены значащие изменения в весе органов, за исключением увеличения веса селезенки, которое было обнаружено у животных обоего пола при дозе 5000 ppm. Гистопатологическая экспертиза подтвердила вырождение хрусталика глаза, приводящее к катаракте при дозе 5000 ppm. Другие гистопатологические изменения, наблюдаемые в этой группе, состояли в небольшом росте отложения железосодержащего пигмента в Купферовских клетках печени и сидероцитов в селезенке.

NOEL 200 ppm

Объект исследования: собаки (порода Бигль)
Путь поступления: орально (с пищей)
Период воздействия: 1 год
Дозы: 0, 40, 200, 1000 ppm (с 1 по 39 неделю) и 2000 ppm (с 40 по 52 неделю), равные 0, 2, 10 и 60 мг/кг веса тела ежедневно как для самок, так и для самцов
Клиническая картина: Концентрации до 2000 ppm не затрагивали выживаемость, внешние признаки, поведение или вес органов. Гематологическая экспертиза и анализ мочи не показали изменений. Температура тела, частота пульса и рефлексы были в норме, также как потребление пищи, воды и прирост веса тела. Офтальмологическое обследование показало помутнение хрусталика глаза у 2х собак при дозе 200 ppm и у одной - при 1000 ppm, оно появлялось между 26й и 32й неделей. У единственной собаки, которая показала при дозе 1000 ppm, отмеченное выше, офтальмологическое изменение, было найдено также помутнение роговицы, сохраняющееся до конца исследования. При этом непрозрачность хрусталика глаза исчезла у животного после 32й недели поглощения

исследуемого вещества. Недостаток отношения доза-реакция, касающийся помутнения хрусталика, не устраняет связи с исследованием, но может происходить из-за малого числа животных в группе и различий в индивидуальной чувствительности. У других животных этой группы не наблюдалось звездчатого рисунка, сопровождающего помутнение хрусталика. У отдельных животных слабо выраженный звездчатый рисунок уже имел место до проведения исследования, однако он не стал более выраженным по окончании эксперимента. Исходный звездчатый рисунок, наблюдаемый при дозах 40 и 200 ppm, также оставался стабильным и чаще всего исчезал до конца исследуемого периода. Звездчатое помутнение хрусталика – это физиологическая структура, наблюдаемая иногда у юных собак. Клинико-химический анализ показал небольшое связанное с дозой изменение активности щелочной фосфатазы: принимая во внимание связанное с возрастом уменьшение активности, наблюдалось соответствие контроля с группой 40 и 200 ppm; отмечено небольшое возбуждение активности (в среднем) у животных групп 1000/2000 ppm, выражающееся в замедлении физиологического падения активности щелочной фосфатазы. Активность N-диметилазы и содержание триглецирида в печени были слегка увеличены у животных групп 1000/2000 ppm. Большинство общих патологий (например, дозозависимое увеличение активности печени с отмеченной дольчатостью у животных при дозе 200 ppm и выше) не коррелирует с гистопатологическими изменениями. Гистопатологические исследования обнаружили внутриплазматические вакуоли в клетках пучковой зоны надпочечников у животных групп 200 и 1000/2000 ppm, а также небольшой сидероз селезенки у большинства животных при 1000/2000 ppm

NOEL 40 ppm

Объект исследования: собаки (порода Бигль)
Путь поступления: орально (с пищей)
Период воздействия: 1 год
Дозы: 0, 100, 150 ppm равные 0, 3, 4,5 мг/кг веса тела ежедневно как для самок, так и для самцов
Клиническая картина: Данное поступление не оказывало влияния на смертность, прирост веса, потребление пищи, биохимические и гематологические параметры, анализ мочи, офтальмологические исследования, общую патологию или вес органов. Наблюдались только гистопатологические изменения, заключающиеся в незначительной гипертрофии клеток пучковой зоны надпочечников у всех животных при 150 ppm; только одно контрольное животное имело подобные изменения. Укрупнение сопровождалось увеличением больших жировых вакуолей.

NOEL 100 ppm

Объект исследования: собаки (порода Бигль)

Путь поступления: орально (с пищей)
Период воздействия: 90 дней
Дозы: 0, 200, 1000 и 5000 ppm (0, 74, 368 и 1749 мг/кг/день для самцов и 0, 73, 352 и 1725 мг/кг/день для самок)
NOEL 200 ppm
LOEL 1000 ppm

Объект исследования: собаки (порода Бигль)
Путь поступления: орально (с пищей)
Период воздействия: 90 дней
NOEL 200 ppm
LEL 1000 ppm

8. Подострая накожная токсичность:

Объект исследования: кролики Новозеландской породы
Путь поступления: Аппликации на выбритую кожу
Период воздействия: 3 недели по 6 часов ежедневно
Дозы: 0, 50, 250, 1000 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: отсутствие каких бы то ни было общих или локальных эффектов.
NOEL >1000 мг/кг веса тела ежедневно
При дозе 1000 мг/кг/день - отсутствие ответов организма у мышей и крыс

9. Подострая ингаляционная токсичность:

Не требуется

10. Сенсибилизирующее действие, иммунотоксичность:

Метод исследования: тест Бюхлера
Объект исследования: морские свинки
Путь поступления: повторяющиеся аппликации на выбритую кожу
Дозы: индуцирующая и разрешающая - 0,5% в вазелине
Клиническая картина: отсутствие сенсибилизирующего действия

11. Хроническая токсичность (пороговые и неэффективные дозы):

Объект исследования: мыши (штамм NMRI)
Путь поступления: орально (с кормом)
Период воздействия: 2 года
Дозы: 0, 25, 50, 100 и 200 ppm (равные 0, 7.5, 15, 30 и 60 мг/кг веса тела ежедневно)
Клиническая картина: Исследуемое вещество не оказывает влияния на внешность, поведение, смертность и характер пищевого потребления. При дозе 200 ppm наблюдалось уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина и величины гематокрита, особенно в конце первого года исследования. Наблюдалось несколько связанных с дозой изменений: при 100 ppm и выше, они заключались в увеличении общей концентрации билирубина у самок, при 200 ppm - в уменьшении концентрации холестерина в плазме. Общая патологическая экспертиза показала

отсутствие эффектов, связанных с поступлением тебуконазола. Вес печени был увеличен у животных при 200 ppm в середине и в конце исследования. Гистопатологическое исследование показало небольшое увеличение в распространении липидсодержащих перипортальных вакуолей в печени животных при 100 и 200 ppm, как в промежуточном, так и в итоговом опыте. Никаких опухолевых образований не было найдено.

NOEL 50 ppm

Объект исследования: мыши
Период воздействия: 91 неделя
Дозы: 0, 500 и 1500 ppm (равные соответственно 0; 84,9 и 279 мг/кг/день для самцов и 0; 103,1; 365,5 мг/кг/день для самок)
Клиническая картина: Смертей животных не обнаружено. При дозе 1500 ppm количество животных со «вздутым животом» было увеличено (вероятно, из-за увеличения печени). Дозозависимое снижение прироста веса тела было отмечено у самцов при 500 и 1500 ppm и у самок при 1500 ppm, особенно в течение первой половины исследования. Потребление пищи имело тенденцию к повышению в исследуемых группах, по сравнению с контролем. Изменения в гематологических параметрах были найдены в обоих исследуемых группах: при 500 ppm и выше у самцов уменьшались средний объем клеток и значение гематокрита, а концентрация гемоглобина увеличивалась; у самок увеличивалось количество тромбоцитов. При 1500 ppm количество эритроцитов, содержание гемоглобина и значение гематокрита было значительно снижено, а количество тромбоцитов – повышено, особенно у самцов. Количество лейкоцитов было также увеличено. Клиническая химия показала дозозависимые изменения в обоих исследуемых группах: наблюдалось явное увеличение активности глутамат-оксалатной и глутамат-пируватной аминотрансфераз и щелочной фосфатазы, особенно при 1500 ppm. Уровни холестерола, билирубина и альбумина были уменьшены при 500 и 1500 ppm, но чистой связи с дозой замечено не было. Вес печени был увеличен и связан с дозой для обоих групп, вес надпочечников был увеличен у самок при 1500 ppm. Признаки общей патологии заключались в дозозависимом укрупнении и бледности печени в обоих исследуемых группах и некотором увеличении дольчатости. Капсулярное утолщение и набухание, а также увеличение узловатости обнаружены при 1500 ppm. Гистопатологические исследования показали дозозависимые изменения, главным образом в печени. Были найдены, не относящиеся к опухолевым, клеточный и локальный некрозы, местные ожоги, вырождение гепатоцитов, гипертрофия и гиперплазия гепатоцитов, жировая вакуоляризация, гиперплазия и жировая дегенерация желчного протока, пролиферация овалоцитов, внемозговой гемопоэз и накопление пигмента в Купферовских клетках. Большинство из этих изменений были найдены как при 500, так и при 1500 ppm.

NOAEL	< 500 ppm (равный < 85 мг/кг веса тела ежедневно)

Объект исследования:	крысы
Период воздействия:	2 года
Дозы:	0, 100, 300 и 1000 ppm (равные соответственно 0; 5,3; 15,9 и 55 мг/кг/день для самцов и 0; 7,4; 22,8; 86,3 мг/кг/день для самок)
Самцы:	
NOAEL	5,3 мг/кг/день
LOAEL	15,9 мг/кг/день (на основании С-клеточной гиперплазии щитовидной железы)
Самки:	
NOAEL	7,4 мг/кг/день
LOAEL	22,8 мг/кг/день (на основании снижения веса тела, уменьшения гемоглобина, гематокрита, среднего корпускулярного объема и средней корпускулярной концентрации гемоглобина, а также увеличения энзимов микросомальной системы печени)

Признаков канцерогенности в исследовании не было найдено

Объект исследования:	собаки (порода Бигль)
Период воздействия:	90 дней
Дозы:	0, 40, 200, 1000 ppm (1-39 неделя) и 2000 (40-52 неделя) (равные соответственно 0, 1, 5 и 25/50 мг/кг/день для самцов и самок)
NOAEL	1 мг/кг/день (40 ppm)
LOAEL	5 мг/кг/день (200 ppm) (на основании негативного влияния на глаза (помутнение линзы и роговицы) и токсичности для печени (изменение внешних признаков и увеличение сидерозиса)
Объект исследования:	собаки (порода Бигль)
Период воздействия:	1 год
Дозы:	0, 100, 150 ppm (равные соответственно 0; 3,0; 4,4 мг/кг/день для самцов и 0; 3,0; 4,5 мг/кг/день для самок)
NOAEL	3,0 мг/кг/день
LOAEL	4,4 мг/кг/день (на основании поражения надпочечников у животных обоего пола. У самцов наблюдалась гипертрофия клеток пучковой зоны надпочечников, достигающая 4/4 при 150 ppm, от 0/4 при 100 ppm и в контроле. Также в надпочечниках самцов наблюдались жировые изменения в клубочковой зоне (3/4) и липидная гиперплазия в коре (2/4) при 150 ppm. (1/4) для обоих эффектов при 100 ppm и контрольных животных. У самок была выявлена гипертрофия клеток пучковой зоны надпочечников, достигающая 4/4 при 150 ppm, от 0/4 при 100 ppm и 1/4 в контроле. Жировые изменения в клубочковой зоне надпочечников самок достигали (2/4) при 150 ppm и 1/4 при 100 ppm и в контроле.

Длительное действие вещества после непрерывной аппликации вместе с кормом исследовалось на трех видах млекопитающих. При этом были установлены следующие концентрации, не вызывающие никаких отрицательных эффектов:

Крысы (в течение 24 месяцев):	300 мг/кг корма
Мыши (в течение 21 месяцев):	20 мг/кг корма
Собаки (в течение 12 месяцев):	40 мг/кг корма

12. Онкогенность:

Объект исследования:	мыши
Период воздействия:	2 года
Дозы:	0, 25, 50, 100, 200, 500 и 1500 ppm
Клиническая картина:	Смертей животных не обнаружено. Не было найдено никаких доказательств того, что исследуемое вещество оказывает влияние на развитие доброкачественных или злокачественных опухолей после года исследований. Однако, животные, имеющие опухоли были обнаружены в конце исследования (через 21 месяц) при дозе 1500 ppm. Доброкачественные опухоли были обнаружены у самцов, а злокачественные у самцов и самок. Статистически достоверное увеличение опухолей было найдено только в печени. При 1500 ppm также наблюдалось увеличение аденом: 36% (против 6% в контроле) у самцов и 4% (против 0 в контроле) у самок; при той же дозе злокачественные опухоли составляли: 21% (против 0 в контроле) у самцов и 26% (против 2% в контроле) у самок. Не было выявлено воздействия на рост и выживаемость. У животных, получавших тебуконазол в дозах 100 ppm и выше выявлена жировая дистрофия печени. Не выявлено различий по сравнению с контролем в гистологических параметрах. Количество опухолей, в т. ч. в злокачественных, в пределах контроля.
NOEL	100 ppm

Объект исследования:	крысы (штамм Вистар)
Путь поступления:	орально (с пищей)
Период воздействия:	2 года
Дозы:	0, 100, 300, 500 и 1000 ppm
Клиническая картина:	Исследуемое вещество не оказывало влияния на смертность, внешность, общее поведение животных или гематологические параметры; анализ мочи не показал изменений; не было найдено также негативного воздействия на глаза. Прирост веса тела был ниже, чем у контрольных животных при дозе 500 ppm и выше. Потребление пищи было увеличено среди самок при 1000 ppm, а потребление воды было снижено у самок при 500 ppm и выше. Клиническое исследование показало несколько статистически достоверных изменений, однако последовательности с увеличением дозы не наблюдалось. За исключением предельного увеличения активности аминотрансфераз аланина при 1000 ppm. Уменьшение концентрации триглицерида было обнаружено у самок при 1000 ppm, в той же группе животных наблюдалось увеличение веса селезенки. Обследование на предмет общей патологии не показало, связанных с потреблением исследуемого вещества, изменений. Гистопатологическое исследование показало увеличение пигментации Купферовских клеток печени и увеличение накопления гемосидерина в селезенке самок при 1000 ppm. Увеличение С-клеток аденом и карцином щитовидной железы

наблюдалось у всех самцов, подвергшихся обработке, по сравнению с контролем (0/50), были получены следующие результаты: при 500 ppm 2/49 (4%); при 1000 ppm 3/50 (6%). Не было обнаружено явственной связи с дозой, изменения находились в пределах количественного диапазона характерного для С-клеток опухолей щитовидной железы самцов крыс штама Вистар. У самок была найдена более высокая частота эндометриальных аденокарцином по сравнению с контролем (0/50): при 500 ppm 2/50; при 1000 ppm 1/50. Эти различия также были небольшими и не связанными с дозой. Факт того, что эндометриальные опухоли, обнаруженные в этом исследовании, отличаются морфологически от типичных карцином, которые возникают у крыс спонтанно, устраняет возможность прямого качественного или количественного сравнения. Тем не менее отсутствие связи с дозой может указывать на то, что описанные изменения не связаны с поступлением тебуконазола.

NOEL 300 ppm

13. Тератогенность и эмбриотоксичность - с использованием методических подходов, позволяющих выявить аномалии у плодов и токсичность для плода:

Объект исследования: мыши (штамм NMRI)

Путь поступления: перорально

Период воздействия: 6-15 дни беременности

Дозы: 0,10, 20, 30, 50 и 100 мг/кг веса тела ежедневно

Клиническая картина: Исследуемое вещество не оказывало влияния на смертность, прирост веса тела или беременность самок. При 50 мг/кг и выше наблюдалось дозозависимое увеличение карликовости: 16/217 (7,4%) при 50 мг/кг и 19/204 (9,3%) при 100 мг/кг, в то время как при 20 мг/кг – 3/214 (1,4%) и 4/219 (1,8%) в контрольной группе. Увеличение пороков развития было обнаружено при 100 мг/кг – 10/208 (4,8%), чаще всего они заключаются в расщепленном небе (волчья пасть), встречались также отдельные случаи микрогнатии, слияния ребер и спинномозговой дисплазии. В контрольной группе пороки развития составили 1/227 (0,4%). Частота расщепления неба при дозе 100 мг/кг 5/212 (2,4%) была выше, чем описанная в литературе для контрольной группы – 0,8%.

Небольшое уменьшение гематокрита и среднего корпускулярного объема наблюдалось при дозах 50 и 100 мг/кг, но чистой связи с дозой не было обнаружено. Наблюдалась небольшая активность аланиновой и аспартатной аминотрансфераз, обычно статистически достоверно увеличивающаяся во всех исследуемых группах, но с дозой связи обнаружено не было. Уровень триглицерида увеличивался при дозе 100 мг/кг. Гистопатологическое исследование показало цитоплазматическую вакуолизацию печени при 100 мг/кг, которая коррелировала с увеличением содержания липидов.

NOAEL (материнская токсичность и клинические признаки) 100 мг/кг веса тела

ежедневно
NOAEL (эмбриотоксичность и тератогенность) 30 мг/кг веса тела ежедневно

Объект исследования:	мыши (штамм NMRI)
Путь поступления:	аппликации на кожу
Период воздействия:	6 -15 дни беременности
Экспозиция:	6 часов
Дозы:	0,100, 250, 500 и 1000 мг/кг веса тела ежедневно
	Клиническая картина: Исследуемое вещество не оказывало влияния на смертность, вес тела, пищевое потребление или репродуктивные свойства (количество желтых тел, эмбрион, резорбция и живой плод). Исследование потомства показало отсутствие дозозависимого влияния на средний вес тела, а также отсутствие внутренних аномалий. Частота внешних аномалий (волчья пасть, неправильное расположение задних ног, ацефалия) при 1000 мг/кг не отличалась от таковой в контрольной группе, она составляла в контроле 3%, при дозе 100 мг/кг – 3%, при 300 мг/кг – 2%, при 500 мг/кг – 2% и при 1000мг/кг – 3%. Изучение скелета показало аномальное увеличение количества ребер при 1000 мг/кг.

NOAEL (материнская токсичность и клинические признаки) 1000 мг/кг веса тела ежедневно
NOAEL (эмбриотоксичность и тератогенность) 500 мг/кг веса тела ежедневно

Объект исследования:	мыши (штамм NMRI)
Путь поступления:	аппликации на кожу
Период воздействия:	по 6 часов в день с 6 по15 дни беременности
Дозы:	0,100, 300 и 1000 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина:	Вещество не оказывало влияния на смертность, отсутствовали аномалии в клинических признаках при дозе 1000 мг/кг веса тела ежедневно, исследуемое вещество не оказывало влияния на прирост веса тела, пищевое потребление или репродуктивные параметры. Клинические биохимические исследования показали увеличение активности аланиновой трансаминазы при 1000 мг/кг веса тела ежедневно, также было увеличено количество цитохрома P450 и N-демитилазной активности в ткани печени при ≥300 мг/кг ежедневно, кроме того наблюдалось значительное увеличение O-диметилазной активности. Ни одно из этих изменений не было связано с дозой. Однако имелось дозозависимое уменьшение относительного веса надпочечников во всех исследуемых группах, статистическая достоверность обнаруживалась при 1000 мг/кг веса тела ежедневно; абсолютный вес надпочечников был также уменьшен во всех группах, получающих препарат, но связи с дозой не обнаруживалось. Не было отмечено влияния на вес печени, но гистологическое исследование показало жировые изменения в перипортальной зоне для большинства мышей при 300 мг/кг веса тела ежедневно и всех мышей при 1000 мг/кг веса тела ежедневно.
NOAEL	100 мг/кг веса тела ежедневно

Объект исследования: крысы (штамм Вистар)
Путь поступления: перорально
Период воздействия: 6-15 дни беременности
Дозы: 0, 10, 30, 60 и 120 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: Связанных с обработкой исследуемым веществом смертей не наблюдалось. Доза 60 мг/кг веса тела ежедневно не оказывает влияния ни на материнский организм, ни на параметры плода. При дозе 120 мг/кг веса тела ежедневно потребление пищи было снижено и, связанная с дозой, потеря веса тела наблюдалась в начале периода обработки. Отмечено дозозависимое увеличение веса печени при дозе 120 мг/кг веса тела ежедневно. Негативного воздействия на репродуктивные параметры (количество желтых тел и эмбрионов) не наблюдалось. При 120 мг/кг веса тела ежедневно поглощение исследуемого вещества осуществлялось быстрее и, вследствие этого, было меньше количество живых зародышей, чем в контрольной группе; средний вес зародыша также был ниже. Эта доза инициировала увеличение случаев: изменений во внутренностях (заключающихся в избытке жидкости в грудной полости), добавочных ребер, отсутствия окостенения шейных позвонков и неполного окостенения отделов грудины, отсутствие хвоста, указывая на задержки в развитии плода.

NOEL (материнская токсичность) 60 мг/кг веса тела ежедневно
NOEL (эмбриотоксичность) 60 мг/кг веса тела ежедневно

Объект исследования: крысы (штамм Вистар)
Путь поступления: перорально
Период воздействия: 6-15 дни беременности
Дозы: 0, 10, 30 и 100 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: Связанных с обработкой исследуемым веществом смертей не наблюдалось. При дозах 30 и 100 мг/кг веса тела ежедневно наблюдалось уменьшение прироста веса тела на всем протяжении исследования. При 100 мг/кг замедление прироста веса тела наблюдалось на протяжении беременности. Воздействие на потомство заключалось в увеличении числа погибших и уменьшении среднего веса плода при 100 мг/кг веса тела ежедневно. При этой дозе наблюдалось также большее количество карликов и плодов с аномалиями (главным образом микрофтальмия): карликовость наблюдалась у 36%, по сравнению с 7% в контроле, аномалии плода у 7%, по сравнению с 2% в контроле.

NOAEL (материнская токсичность) 10 мг/кг веса тела ежедневно
NOAEL (эмбриотоксичность и тератогенность) 30 мг/кг веса тела ежедневно

Объект исследования: крысы (штамм Вистар)
Путь поступления: перорально
Период воздействия: 6-15 дни беременности
Дозы: 0 и 100 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: Вещество не оказывало влияния на смертность, но прирост веса тела был несколько замедлен. Частота оплодотворений не снижалась с обработкой исследуемым веществом, но большинство параметров плода (такие как количество

эмбрионов, размер плода и его гибель) были неблагоприятными. Обнаружено большое количество карликов и уродств плода (микрогнатия, гидронефроз и гидроуретер) у обрабатываемых животных.

NOAEL (материнская токсичность, эмбриотоксичность и тератогенность) < 100 мг/кг веса тела ежедневно.

Объект исследования: крысы (штамм Вистар)
Путь поступления: дермально
Период воздействия: по 6 часов в день 6-15 дни беременности
Дозы: 0, 100, 300 и 1000 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: Исследуемое вещество не оказало влияния на матку или плод в отношении смертности, прироста веса тела, периода беременности или других репродуктивных параметров, таких как количество желтых тел, резорбцию и жизнеспособность плода. Не наблюдалось, связанного с обработкой, влияния на появление или спектр пороков развития.

Объект исследования: кролики (Himalayan CHBB:HM)
Путь поступления: принудительное скармливание
Период воздействия: 6-18 дни беременности
Дозы: 0, 3, 10 и 30 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: Самая высокая доза приводила к уменьшению прироста веса тела в течение периода обработки. На репродуктивные параметры и характеристики плода негативного влияния не оказывалось, также отсутствовало, связанное с обработкой, увеличение пороков развития.

NOAEL (материнская токсичность) 10 мг/кг веса тела ежедневно
NOAEL (эмбриотоксичность и тератогенность) 30 мг/кг веса тела ежедневно

Объект исследования: кролики (CHIN hybrid)
Путь поступления: принудительное скармливание
Период воздействия: 6-18 дни беременности
Дозы: 0, 10, 30 и 100 мг/кг веса тела ежедневно
Клиническая картина: при дозе 100 мг/кг веса ежедневно наблюдалось уменьшение прироста веса тела и снижение пищевого потребления, а также повышенная постимплантационная гибель плодов и небольшое уменьшение средней массы тела плода. Внешний осмотр зародышей показал увеличение пороков развития, включая перомелию (наиболее часто проявляющееся отклонение), недостаточное развитие когтей и расщепление неба. Из 90 плодов, рожденных самками, получающими дозу 100 мг/кг веса тела ежедневно, 8 (9%) имели аномалии развития, а у 5 из них (6%) обнаруживалась перомелия. Однако перомелия не обнаружилась ни у одного из 346 плодов трех других исследуемых групп. При 100 мг/кг веса тела ежедневно отмечен более высокий процент задержки оссификации фаланг пальцев у плодов. В сочетании со снижением среднего веса плода, эти отклонения указывают на задержки в развитии плода в наивысшей дозе.

NOAEL (материнская токсичность, эмбриотоксичность и тератогенность) 30 мг/кг веса тела ежедневно

14. Репродуктивная токсичность по методу двух поколений и гонадотоксичность:

Объект исследования:	крысы (штамм Вистар)
Путь поступления:	орально (с пищей)
Период воздействия:	2 поколения
Дозы:	0, 100, 250, 500 и 1000 ppm веса тела ежедневно Клиническая картина: Исследуемое вещество не оказывает влияния на внешность, поведение, общее состояние или смертность, уровень рождаемости и число беременных самок также не были изменены. При 1000 ppm наблюдалось уменьшение прироста веса тела у родителей; пищевое потребление было снижено у самцов при самой высокой дозе в F_0 поколении и у животных обоего пола в F_1 поколении. При той же дозе обнаруживалось снижение среднего размера потомков, жизнеспособности молодняка в период грудного вскармливания, а также среднего веса новорожденных (только в F_{1a} поколении) и прироста веса тела (в обоих поколениях). Пороки развития не были выявлены.
NOEL	500 ppm

Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	орально
Период воздействия:	2 поколения
Дозы:	0, 100, 300 и 1000 ppm (равное 0, 5, 15 и 50 мг/кг/день для самок и самцов)
NOAEL (родительский)	15 мг/кг/день
LOAEL (родительский)	50 мг/кг/день на основании снижения веса тела, увеличения гемосидероза селезенки и уменьшения веса печени и почек.
NOAEL (репродуктивный)	15 мг/кг/день
LOAEL (репродуктивный)	50 мг/кг/день на основании снижения веса тела потомков от рождения до 3-4 недельного возраста.

15. Мутагенность:

Тебуконазол не обладает мутагенным эффектом по результатам следующих тестов:
Тесты in vitro
<u>Исследование влияния на частоту генных мутаций</u>:
- Тест Эймса на генные мутации с метаболитической активацией и без активации (Salmonella typhimurium TA 98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538)

<u>Исследование влияния на ДНК</u>
- репарационный тест на Escherichia coli;
- тест на незапрограммированный синтез ДНК на первичных гепатоцитах крыс

<u>Исследование влияния на повреждение/аберрации хромосом</u>
- цитогенетический тест в культуре лимфоцитов периферической крови человека
- тест на изменения дочерних хромосом в клетках яичников китайского хомячка

Тесты in vivo
- учет микроядер в клетках млекопитающих (испытание на мышах – дозы 200-500-2000 мг/кг веса тела, перорально)
- тест на доминантные летальные мутации (мыши)

16. Метаболизм в организме млекопитающих, основные метаболиты, их

токсичность, токсикокинетика и при необходимости токсикодинамика:

Биокинетика (поглощение, распределение, выделение)

Крысам был введен перорально тебуконазол (2 и 20 мг/кг веса тела в день), маркированный C^{14} в фенильной группе или триазоловом кольце, с или без предварительной обработки немаркированным составом. Исследуемое вещество выделялось большей частью с желчью и фекалиями. По истечении 3-х дней процесс выделения был почти полностью завершен (выделение радиоактивности >99%), при этом желчное/фекальное выделение составляло 65-83%, а через почки - 16-35%. Исследование выявило взаимосвязь преобладающего типа выделения с полом животного: самки выделяли с мочой 35% вещества, тогда как самцы только 16%. Половое различие в выделении наблюдалось только для фенил-маркированного тебуконазола. После поступления исследуемого вещества с маркером в триазоловом кольце, приблизительно 70-80% поступившей дозы выделялось с фекалиями и около 25% с мочой. Выведение с выдыхаемым воздухом не превышало 0,032%.

Максимальная относительная концентрация в плазме крови была обнаружена через 0,5-2 часа после введения.

Некоторое количество тебуконазола (менее 1%) попало в ткани через 2-3 дня после поступления. Наибольшее количество остаточной радиоактивности обнаружилось в печени. У самцов остаточные количества были несколько выше, чем у самок.

Фенил-маркированный тебуконазол вводился лактирующей козе в дозе 15 мг/кг/день в течение 3х дней. Анализ проводили через 2 часа после последней введения последней дозы. Наибольшее количество радиоактивности было обнаружено в почках (4 pmm) и печени (5 ppm). Остаточные количества в жире, мышцах и молоке не превышали 0,1 ppm.

При исследовании процесса выделения тебуконазола на курицах-несушках его вводили орально в дозе 10 мг/кг/день в течение 3-х дней. Приблизительно 80% выделилось в течение первых 3,5 часов. Через 30 мин после последней дозы 8 ppm были обнаружены в печени, 6 ppm – в почках и 0,15 ppm в яйцах.

Биотрансформация

В исследовании на крысах, биокинетика которого описана выше, основными метаболитами явились гидрокси-, карбокси- и кето-соединения, которые образуются в результате окисления t-бутиловой группы тебуконазола, при этом выявлено некоторое количество свободного триазола.

Исследование на самках показало, что первичными продуктами биотрансформации были гидрокси- и карбокси-метаболиты, вступавшие затем в реакции конъюгации с образованием соответствующих глюкуронидов и сульфатов. В небольшом количестве, кроме того, был выявлен триазол.

У самцов в процессе окисления д.в. образовывались триазоловые и кето-метаболиты, а также в более значительных количествах триазол.

Анализ мочи показал незначительное количество неметаболированного тебуконазола. Содержание триазола в моче имело половую дифференциацию – 5% у самцов и 1,5% у самок.

Из тканей лактирующих коз были выделены тебуконазол и метаболит HWG 2061 в свободной и конъюгированной форме. Последний, встречался чаще всего (49-93%).

17. *Стойкость и метаболизм в объектах окружающей среды, в том числе, в сельскохозяйственных растениях (T_{50} и T_{90}):*

Растения:

Впитывание и распределение

Применение тебуконазола для предпосевной обработки семян препятствует завершению процесса инфицирования семени некоторыми патогенами. Тебуконазол проявляет

системную активность как протравитель семян, двигаясь вверх по растению (акропетально), к листьям, где предотвращает действие чувствительных к нему патогенов. Д.в. медленно всасывается и равномерно распределяется внутри растения. Степень системной активности зависит от внесенной дозы. Нормы предпосевной обработки семян тебуконазолом достаточно низкие, поэтому системный контроль над некоторыми патогенами листа осуществляется только в начале сезона.
Внутри растения тебуконазол имеет 14-дневный период полураспада.
Метаболизм
Превращение тебуконазола происходит за счет окисления t-бутиловой группы и/или путем конъюгации. Однако, в обрабатываемых частях растения эти процессы происходят медленно, поэтому там в значительных количествах находится неметаболизированный тебуконазол. В качестве метаболитов, прежде всего, определены триазолсодержащие соединения.
Почва:
При лабораторных испытаниях разложение тебуконазола в почве происходило медленно, а в полевых опытах – существенно быстрее. По результатам полевых опытов, проведенных в разных агроклиматических условиях Германии и США, были получены периоды полуразложения от 1-го до 4-х месяцев.
Маркер C^{14} в фенильной группе или триазоловом кольце позволил проследить метаболизацию тебуконазола. Первый этап превращения заключался в окислении t-бутиловой группы, затем происходило гидролитическое отщепление триазольного кольца. Если окисление происходило медленно, то последующие промежуточные этапы разложения проходили быстрее. При этом все процессы превращения ускорялись под влиянием света.
На основании испытаний чистого д.в., а также препаративной формы было доказано, что подвижность тебуконазола в почве крайне незначительна. При правильном применении препарата проникновения в глубокие слои почвы не происходит.
Фотохимическое разложение (естественный солнечный свет) в почве происходило медленно и 86% исходного состава восстановлено после 34 дней освещения
Вода:
В стерильных условиях и отсутствии света д.в. проявляет стойкость к гидролизу. Однако, исследования водных микроэкосистем (вода-осадочные отложения) при отсутствии света показали, что тебуконазол, маркированный C^{14} в фенильной группе или тиразоловом кольце, разлагается микробами вплоть до CO_2.
Исследования механизма фоторазложения д.в. показали, что при изучении поведения тебуконазола в поверхностных водах особое значение следует придавать влиянию света, вследствие вторичных механизмов разложения.

18. Лимитирующий показатель вредного действия:

Общетоксический эффект.

19. Допустимая суточная доза (ДСД) мг/кг/вес тела человека:

0,03 мг/кг

20. Гигиенические нормативы в продуктах питания и объектах окружающей среды или научное обоснование нецелесообразности нормирования:

Тебуконазол:

ДСД, мг/кг массы тела человека	0,03
ОДК в почве, мг/кг	0,4

ПДК в воде водоемов*, мг/дм^3	0,025/(общ.)
ПДК в воздухе рабочей зоны при применении, мг/м^3	0,3/(а.)
ПДК в воздухе атмосферы при применении, мг/м^3	0,01/(м.р.) 0,003/(с.-с.)
МДУ в продукции, мг/кг:	
- зерно хлебных злаков (ячмень, овёс, пшеница, рожь и др.)	0,2
- просо	0,2
- виноград	2,0
- соя (бобы, масло)	0,1
- рапс (зерно)	0,5
-рапс (масло)	0,3
- свекла сахарная	0,1
- лен масличный (семена, масло), кукуруза (зерно, масло)	0,1
- горох	2,0
- подсолнечник (семена, масло)	0,2

* - в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования,
(а.) – аэрозоль,
(общ.) – общесанитарный,
(м.р.) – максимально-разовая концентрация,
(с.-с.) - средне-суточная концентрация.

21. Методические указания по определению остаточных количеств пестицидов в продуктах питания, объектах окружающей среды и биологических средах:

1. Методические указания по определению фоликура в растительном материале, почве, воде газожидкостной хроматографии. МУК №5350-91 от 26.02.91, опубликованы в Сб. МУК по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде, №20, Т.2, М., 1993, с.230-235
2. Временные методические указания по измерению концнтраций фоликура в воздухе рабочей зоны методом тонкослойной и газожидкостной хроматографии. ВМУК №6112-91 от 29.07.91, опубликованы в Сб. МУК №21, Ч.2, М., 1994, С. 362-368

22. Оценка опасности пестицида – данные рассмотрения на заседании группы экспертов ФАО/ВОЗ, EPA, Европейского союза:

Тебуконазол: III класс опасности (умеренно опасное соединение) - ВОЗ

ЦИПРОКОНАЗОЛ

1. ***Острая пероральная токсичность (мыши, крысы) - LD_{50}. порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):***

Объект исследования:	крысы (Wistar)
Путь поступления:	орально (с кормом)
Количество и пол животных:	5 самцов и 5 самок (в опытных группах) 5 самцов и 5 самок (в контрольных группах)
Период воздействия:	однократно
LD_{50}:	350 мг/кг веса тела
Клиническая картина:	Признаков токсикации, которые обнаруживались при введении ципроконазола, были неспецифичными и включали общую слабость, дизориентацию, неопрятный внешний вид, уменьшение подвижности, вялость, экзофтальм, слезотечение, прерывистое дыхание.

Объект исследования:	мыши
Путь поступления:	кормление через желудочный зонд
Количество и пол животных:	5 самцов и 5 самок (в опытных группах) 5 самцов и 5 самок (в контрольных группах)
Период воздействия:	однократно
LD_{50}:	200 мг/кг веса тела
Клиническая картина:	У испытуемых мышей наблюдалась шаткая походка, уменьшенное количество спонтанных движений, глубокое дыхание, тонические судороги или положение лежа на животе и олигопное (легкое поверхностное дыхание).

2. ***Острая кожная токсичность – LD_{50}:***

Объект исследования:	крысы (Wistar)
Количество и пол животных:	5 самцов и 5 самок (в опытных группах) 5 самцов и 5 самок (в контрольных группах)
Путь поступления:	аппликация на выбритую кожу
Дозы:	0-2000 мг/кг, однократно 24 ч
LD_{50}:	>2000 мг/кг веса тела
Клиническая картина:	Никаких систематических признаков дермальной токсичности обнаружено не было.

3. ***Острая ингаляционная токсичность - LC_{50}. Порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):***

Объект исследования:	крысы (Wistar)
Путь поступления:	ингаляция в течение 4-х часов
LD_{50}:	>5,465 мг/л
Клиническая картина:	У испытуемых крыс обнаруживался лишь легкий седативный эффект, одышка и взъерошенная шерсть. Эти признаки токсикации проходили спустя 24 ч после введения ципроконазола.

4. ***Клинические проявления острой интоксикации:***

Общая слабость, дизориентация, неопрятный внешний вид, уменьшение подвижности,

вялость, экзофтальм, слезотечение, прерывистое дыхание, шаткая походка, уменьшенное количество спонтанных движений, глубокое дыхание, тонические судороги или положение лежа на животе и олигопное (легкое поверхностное дыхание).

5. Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки:

Объект исследования:	белые кролики Новозеландской породы
Количество и пол животных:	6 самцов в группе
Путь поступления:	аппликация на выбритую кожу
Период поступления:	4 ч
Дозы:	0,5 г
Клиническая картина:	Признаков эритемы и эдемы не было обнаружено ни у одного из испытуемых животных.

Объект исследования:	белые кролики Новозеландской породы
Количество и пол животных:	6 самцов в группе
Путь поступления:	введение в коньюктивальный мешок глаза
Дозы:	0,06 г
Клиническая картина:	Не вызывает раздражение слизистой оболочки глаз.

6. Замедленное нейротоксическое действие на курах:

Не требуется. (Препараты не являются фосфорорганическими соединениями)

7. Подострая пероральная токсичность (кумулятивные свойства):

Объект исследования:	крысы (Wistar)
Количество и пол животных:	15 самцов и 15 самок в группе
Путь поступления	кормление через желудочный зонд
Период воздействия:	13 недель
Доза:	0, 20, 80 или 320 ppm
Клиническая картина:	Летальных исходов не зафиксировано на протяжении всего исследования. У самцов крыс, получавших 80 и 320 ppm ципроконазола, обнаруживалась пилоэрекция. Изменений в весе тела не происходило, за исключением его значительного уменьшения у самок, получавших 320 ppm тестируемого вещества. Ципроконазол не оказывал влияние на уровень потребления пищи при невысоких дозах. Однако при 320 ppm у некоторых самцов уменьшился аппетит на первой неделе исследования. Никаких дозозависимых изменений в гематологических исследованиях и анализе мочи обнаружено не было. Клинические биохимические параметры крови испытуемых животных были в норме за исключением уменьшения аспартат аминотрансферазной активности на последней неделе эксперимента у самцов крыс, получавших 80 и 320 ppm ципроконазола. При вскрытии было обнаружено увеличение веса печени у животных обоих полов, получавших 320 ppm ципроконазола. Гистопатологические исследования этих животных выявили вакуолизированные гепатоциты,

	преимущественно ценрилобулярные.
NOAEL:	20 ppm (1,5 мг/кг веса тела в день для самцов и 1,9 мг/кг веса тела в день для самок)

Объект исследования:	мыши
Путь поступления:	кормление через желудочный зонд
Количество и пол животных:	5 самцов и 5 самок (в опытных группах) 5 самцов и 5 самок (в контрольных группах)
Период воздействия:	90 дней
NOAEL:	15 ppm (2.2 мг/кг веса тела)
Клиническая картина:	Сокращение веса тела у обоих полов животных при введении 300 ppm ципроконазола.

8. Подострая накожная токсичность:

Объект исследования:	крысы (Tif: RAIf)
Количество и пол животных:	5 самцов и 5 самок в группе
Путь поступления:	аппликация на выбритую кожу
Доза:	0, 40, 200 или 1000 мг/кг веса тела
Период воздействия:	по 6 часов в день в течение 4 недель (5 дней в неделю)
Клиническая картина:	Летальных исходов не зафиксировано, дозозависимых признаков общей токсичности не выявлено. Признаки раздражения кожи на месте аппликации отсутствовали. Потребление пищи и вес тела не значительно изменялись в ходе исследования. Наблюдались изменения в клинических исследованиях.
NOAEL:	10 мг/кг веса тела в день

9. Подострая ингаляционная токсичность:

Не требуется.

10. Сенсибилизирующее действие, иммунотоксичность:

Метод исследования:	тест Бюхлера
Объект исследования:	морские свинки
Путь поступления:	повторяющиеся аппликации на выбритую кожу
Дозы:	индуцирующая и разрешающая - 0,5% в вазелине
Клиническая картина:	отсутствие сенсибилизирующего действия

11. Хроническая токсичность (пороговые и неэффективные дозы):

Объект исследования:	крысы (*Wistar*)
Количество и пол животных:	70 самцов и 70 самок
Путь поступления:	орально (с кормом)
Период воздействия:	118 недель
Доза:	0, 20, 50 и 350 ppm
Клиническая картина:	Ципроконазол не оказывал влияния на выживаемость испытуемых крыс и потребление ими пищи и воды за исключением высокой дозы (350 ppm), при которой уровень

потребления пищи и вес тела животных был меньше. Признаков токсичности при офтальмоскопии выявлено не было. Лабораторные исследования, проведенные на 14, 26, 52, 78, 105 и последней неделях эксперимента, показали следующие результаты. У самок, получавших 50-350 ppm ципроконазола, был значительно занижен гемоглобин, а показатели общего холестерина, белка и уровень глобилина – завышены. При высокой дозе 350 ppm активность аланин аминотраферазы и аспартат аминотрансферазы у самцов была значительно выше. Завышенная активность гамма-глютамилтрансферазы наблюдалась в крови животных обоих полов, получавших 50-350 ppm тестируемого вещества, однако эта зависимость не была статистически значимой на протяжении всего эксперимента. Другие параметры клинического и биохимического анализа крови испытуемых животных оставались в норме. Также не было обнаружено каких-либо изменений в показателях анализа мочи.

Вскрытие выявило значительное увеличение веса печени при дозах 350 ppm. Гистопатологические исследования животных в группе, получавших 350 ppm ципроконазола, обнажили жировой гепатоз и у самцов и гепатоцеллюлярную дистрофию у самок. Эти признаки определены как дозозависимые. У самцов при этой дозе обнаруживался также липоидный протеиноз легких.

NOAEL: 20 ppm (1,0 мг/кг веса тела в день для самцов и 1,2 мг/кг веса тела в день для самок)

12. 0нкогенность:

Объект исследования:	мыши (*ICR*)
Количество и пол животных:	50 самцов и 50 самок
Путь поступления:	орально (с кормом)
Период воздействия:	81 неделя
Доза:	0, 5, 15, 100 или 200 ppm
Клиническая картина:	Ципроконазол в целом не оказывал влияния на выживаемость испытуемых крыс и потребление ими пищи и воды, за исключением сокращения веса тела животных обоих полов, получавших 100 и 200 ppm ципроконазола. Показатели крови животных не выявляли дозозависимых изменений. Гистопатологические исследования показали значительное увеличение веса печени при высоких дозах (100 и 200 ppm). В макроскопических исследованиях при этих дозах наблюдалась увеличенная частота встречаемости узлов печени у самцов и самок. У самцов, получавших 100 и 200 ppm ципроконазола, и самок, получавших 200 ppm ципроконазола, обнаруживался некроз печени и диффузная гипертрофия гепатоцитов. Другими признаками токсичности ципроконазола при дозе 200 ppm были тестикулярная герминальная эпителиальная недостаточность и возникновение раневых дефектов кожного покрова. Число случаев животных с неоплазией гепатоцитов было выше в группах самцов, получавших 100 и 200 ppm ципроконазола, и самок - при 200 ppm.

NOAEL:	15 ppm (1,84 мг/кг веса тела в день для самцов и 2,56 мг/кг веса тела в день для самок)

13. Тератогенность и эмбриотоксичность - с использованием методических подходов, позволяющих выявить аномалии у плодов и токсичность для плода:

Объект исследования:	Крысы (Wistar)
Количество животных:	26 беременных крыс
Путь поступления:	кормление через желудочный зонд
Доза:	0, 6, 12, 24 и 48 мг/кг веса тела в день
Растворитель:	4% натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы
Период воздействия:	6-15 дни беременности
Клиническая картина:	Никаких внешних признаков токсичности обнаружено не было. Уменьшение веса тела было заметным у самок после 1 - 3 дней их вскармливания ципроконазолом при дозе 48 мг/кг веса тела в день и через 12 - 21 дней после коитуса у самок при дозе 24 мг/кг веса тела в день. У самок, потреблявших 24 и 48 мг/кг веса тела в день ципроконазола, отмечалось снижение аппетита и увеличение случаев постимплантационных потерь. Дозы 24 и 48 мг/кг веса тела в день ципроконазола вызывали уменьшение веса тела плодов и оказывали воздействие на формирование скелета плодов. При 48 мг/кг веса тела в день ципроконазола у плодов обнаруживалась гидроцефалия и палатосхиз.
NOAEL:	12 мг/кг веса тела в день (для родительских особей) 12 мг/кг веса тела в день (для плода)

14. Репродуктивная токсичность по методу двух поколений и гонадотоксичность:

Объект исследования:	крысы *(Wistar)*
Путь поступления:	орально (с кормом)
Период воздействия:	2 поколения по 26 самцов и самок (F0, F1, F2)
Доза:	0, 4, 20 и 120 ppm
Клиническая картина:	Никаких внешних признаков токсичности и дозозависимых летальных исходов обнаружено не было. Ципроконазол не оказывал влияния на репродуктивные функции, прирост веса тела и потребление пищи обоими полами животных в двух поколениях. Гистопатологические исследования выявили жировой гепатоз у самцов F0 поколения при дозе ципроконазола 120 ppm. Дозозависимых изменений при гистопатологических исследованиях детенышей F1 и F2 поколений обнаружено не было.
NOAEL:	20 ppm (1,39 мг/кг веса тела в день - самцы), 120 ppm (9,88 мг/кг веса тела в день – самки)

15. Мутагенность:

Тест	Объект исследования	Концентрация или доза	Результат
In vitro			
Реверсивных мутаций (с метаболической активацией и без нее)	*Salmonella typhimurium* (на чашке)	0, 1, 5, 10, 100, 500, 1000, 2500 и 5000 мкг/чашка	отрицательный
Реверсивных мутаций (с метаболической активацией и без нее)	*Salmonella typhimurium, Escherichia coli,* ±S9 (на чашке)	0, 31.3, 62.5, 125, 250, 500, 1000 и 2000 мкг/чашка	отрицательный
Хромосомной аберрации	CCL 61 клетки яичников китайского хомячка	0, 45.0, 59.9, 99.9, 150 и 200 мкг/мл (с метаболической активацией) 0, 60.1, 100, 150, 200 и 300 мкг/мл (без метаболической активации)	отрицательный отрицательный
Репаративный синтез ДНК	Гепатоциты крыс	0, 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100, 200, 1000, 2000, 5000 и 10000 мкг/диск	отрицательный
In vivo			
Цитогенетический микроядерный тест	Tif: MAGf мыши	0, 1250, 2500 или 5000 мг/кг веса тела в водном р-ре карбокси-метил-целлюлозы	отрицательный
Цитогенетический микроядерный тест	Tif: RA1f крысы	0, 1250, 2500 или 5000 мг/кг веса тела в водном р-ре карбокси-метил-целлюлозы	отрицательный
Хромосомной аберрации	Китайский хомячок	0, 1250, 2500 или 5000 мг/кг веса тела в водном р-ре карбокси-метил-целлюлозы	отрицательный

16. Метаболизм в организме млекопитающих, основные метаболиты, их токсичность, токсикокинетика и при необходимости токсикодинамика:

Путь метаболизма Ципроконазола у крупных рогатых животных состоит из следующих этапов: 1) окисление углерода в метиле и циклопропиловых кольцах с формированием 2-(4-хлорофенил)-3-циклопропил-1-[1,2,4]-1-ул-бутан-2,3-диола;
2) окисление метиловой группы с формированием 3-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-4--[1,2,4] триазол-1-ул-бутан-1,3-диола и 3-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-3-гидрокси-4---[1,2,4] триазол-1-ул-масляной кислоты;
3) отщепление-восстановление или перемещение циклопропиловой части цепи с формированием 1-(4-хлорофенил)-2-[1,2,4] триазол-1-ул-этанола с последующим окислением до соответствующего кетона 1-(4-хлорофенил)-2-[1,2,4] триазол-1-ул-этанона;
4) отщепление воды с формированием 1-[2-(4-хлорофенил)-3-циклопропил-бут-енил]-1Н-

[1,2,4] триазола;
5) окисление, разрывающее циклопропиловое кольцо, с образованием лямбда-(4-хлорофенил)-бетта-, лямбда-дигидрокси-гамма-метил-1Н-1,2,4-триазол-1-гексеновой кислоты;
6) глюкоронид и\или сульфат- коньюгация ципроконазола

17. Стойкость и метаболизм в объектах окружающей среды, в том числе, в сельскохозяйственных растениях (T_{50} и T_{90}):

Метаболизм в растениях:
Метаболизм ципроконазола в растениях включает в себя процессы 1) гидроксилизации метил- и циклопропил-замещенного углерода с формированием 2-(4-хлорофенил)-3-циклопропил-1-[1,2,4]-1-ул-бутан-2,3-диола; 2) окисления метиловой группы с формированием 3-(4-хлорфенил)-2-циклопропил-4--[1,2,4]триазол-1-ул-бутан-1,3-диола; 3) отщепления циклопропил=замещенного углерода с формированием бензилового спирта (1-(4-хлорофенил)-2-[1,2,4]-триазол-1-ул-этанол) и 4) его последующего окисления до кетона (1-(4-хлорофенил)-2-[1,2,4]триазол-1-ул-этанона); 5) гидроксилизации циклопропилового кольца и фенилового кольца; 6) коньюгации исходной молекулы ципроконазола и гидроксилированных производных с формированием различных гликозидов; 7) окислительное отщепление триазольного кольца и его последующего превращения до триазол-аланина.
Метаболизм в почве:
Разложение ципроконазола в почвах в аэробных условиях протекает в основном с формированием 1,2,4-триазола, как основного продукта деградации и минорного метаболита триазол ацетиловой кислоты. Период полураспада в лабораторных условиях (20-22°C) варьирует от 44,9 до 191 дней, в полевых условиях – от 62,1 до 129 дней. Неэкстрагируемые остатки составляли 13-23,9% от внесенной радиоактивности (через 112 дней).
Метаболизм в воде:
Гидролиз ципроконазола и его метаболита 1,2,4-триазола был исследован в стерильных водных буферных растворах. Как показали исследования, это вещество было стабильно и практически не гидролизуется при pH 4, 5, 7 и 9.
Ципроконазол не подвергается микробной деградации.
Разложение ципроконазола в водной среде было изучено в системах вода/осадки в темноте при 20°C. Деградация проходила очень медленно (DT_{50}> 1 года). Удалось обнаружить лишь один минорный метаболит (макс. 4.5% от внесенной радиоактивности через 259 дней). Минерализация была незначительной, а содержание неэкстрагируемых остатков составляло 3.8-10% от внесенной радиоактивности спустя 259 дней. Соотношение диастереоизомеров ципроконазола не изменялось в ходе эксперимента. Характер деградации ципроконазола в биологической системе практически не отличался от такового в стерильных условиях. Что позволяет заключить о низком вкладе биологического разложения в деградацию этого вещества в водных условиях.
Метаболизм в воздухе:
Величина давления паров (0,026 МПа при 25°C) и константа Генри (1/H: 5,0x10^{-5}м^{3}*Па/моль) позволяют сделать заключение, что ципроконазол не является летучим веществом в полевых условиях.

18. Лимитирующий показатель вредного действия:

Для ципроконазола лимитирующим показателем вредного действия является общетоксический эффект.

19. Допустимая суточная доза (ДСД) мг/кг/вес тела человека:

ДСД=0,01 мг/кг

20. Гигиенические нормативы в продуктах питания и объектах окружающей среды или научное обоснование нецелесообразности нормирования:

<u>Ципроконазол:</u>

ДСД	0,01 мг/кг
ОДК в почве	0,2 мг/кг
ПДК в воде водоемов*	0,001 мг/дм^3/(с.-т.)
ОБУВ в воздухе рабой зоны	0,5 мг/м^3/(а.)
ОБУВ в атмосферном воздухе	0,003 мг/м^3/(с.-с.) 0,01 мг/м^3 (м.р.)
МДУ зерно хлебных злаков	0,05 мг/кг
МДУ свекла сахарная, горох, плодовые (семечковые), виноград	0,1 мг/кг
МДУ кукуруза (зерно, масло)	0,1 мг/кг
МДУ соя (бобы, масло)	0,07 мг/кг
МДУ подсолнечник (семена, масло)	0,5 мг/кг
МДУ рапс (зерно, масло)	0,4 мг/кг
МДУ картофель	0,05 мг/кг
МДУ рис	0,1 мг/кг
МДУ свёкла столовая	0,05 мг/кг

* - в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования,
(с.-т.) – санитарно-токсикологический,
(а.) – аэрозоль,
(с.-с.) – средне-суточная концентрация,
(м.р.) - максимально-разовая концентрация.

21. Методические указания по определению остаточных количеств пестицидов в продуктах питания, объектах окружающей среды и биологических средах:

1. МУК 4.1.2813-10 — Измерение концентраций ципроконазола в атмосферном воздухе населенных мест методом капиллярной газожидкостной хроматографии

22. Оценка опасности пестицида – данные рассмотрения на заседании группы экспертов ФАО/ВОЗ, EPA, Европейского союза:

Ципроконазол - III класс опасности (мало опасное соединение) – ВОЗ

Д2. Токсикологическая характеристика препаративной формы

Исследования по токсикологии препаративной формы препарата ФАРГО, КС (250 г/л тебуконазола + 80 г/л ципроконазола) проводились в ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана по дог. 465/19 от 05.04.2019 г.
Исследования по определению параметров острой ингаляционной токсичности проводились ИЛЦ ГУП «Московский городской центр дезинфекции» (протокол испытаний №9952Т от 22.07.2019 г.) по договору ООО «ЦЭГОИУРЗН» №12-НИР-19 от 19.04.2019 г.

1. ***Острая пероральная токсичность (мыши, крысы) – LD_{50}:***

В результате проведенных исследований установлено, что согласно гигиенической классификации пестицидов (СанПиН 1.2.2584-10) препарат ФАРГО, КС (250 г/л + 80 г/л), д.в. тебуконазол, ципроконазол по острой пероральной токсичности относится к 4-му классу опасности: ЛД50 крысы-самцы, перорально = 2704±697,05 мг/кг м.т..

2. ***Острая дермальная токсичность - LD_{50}:***

В результате проведенных исследований установлено, что согласно гигиенической классификации пестицидов (СанПиН 1.2.2584-10) препарат ФАРГО, КС (250 г/л + 80 г/л), д.в. тебуконазол, ципроконазол по дермальной токсичности относится к 4-му классу опасности: ЛД50 крысы-самцы, дермально > 2000 мг/кг м.т..

3. ***Острая ингаляционная токсичность - LC_{50}:***

Среднсмертельная концентрация (CL_{50}) гидроаэрозоля препарата в условиях однократного 4-х часового динамического ингаляционного воздействия составляет для беспородных крыс 3200 мг/м^3. В соответствии с гигиенической классификацией пестицидов препаративная форма ФАРГО, КС при ингаляционном поступлении в организм теплокровных может быть отнесена к 3 классу умеренно опасных пестицидов.

4. ***Клинические проявления острой интоксикации при всех путях поступления:***

Блефароспазм, гиперемия конъюнктивы, отек с частичным выворачиванием век, помутнение роговицы, обильные выделения из глаза, шаткая походка, адинамия, саливация, сужение зрачков, снижение аппетита.

5. ***Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки:***

Препарат при однократном нанесении не оказывает раздражающего действия на кожу крыс, обладает умеренно раздражающим действием на кожу кроликов и выраженным раздражающим действием на слизистую оболочку глаза кроликов (класс опасности 3А).

6. ***Подострая пероральная токсичность (кумулятивные свойства), коэффициент кумуляции (для препаратов производящихся на территории Российской Федерации):***

Препарат не обладает кумулятивным действием по критерию «гибели животных» (Ккум>5).

7. ***Сенсибилизирующее действие:***

Отсутствие сенсибилизирующего эффекта в рамках стандартного протокола исследований.

8. ***Токсикологическая характеристика компонентов препаративной формы (наполнители, эмульгаторы, стабилизаторы, растворители и т. д.):***

Составляющие	***Характеристики***
Диметилдеканамид	LD_{50} oral (крысы) > 2000 мг/кг LC_{50} oral (крысы) > 3,551 мг/кг LD_{50} dermal (крысы) > 5000 мг/кг
Сопрофор Фл	LD_{50} oral (крысы) > 5000 мг/кг LD_{50} dermal (кролики) > 2000 мг/кг LC_{50} oral (рыбы) > 100 мг/л, 96 ч. EC_{50} (дафнии) = 550 мг/л, 24 ч.
Изофорон	LD_{50} oral (крысы) = 1500 мг/кг LD_{50} dermal (кролики) = 1500 мг/кг

Д 3. Гигиеническая оценка производства и применения пестицидов

Д 3.1. Гигиеническая оценка реальной опасности (риска воздействия пестицидов на население

1. ***Оценка опасности для населения пищевых продуктов, полученных при применении пестицида:***

Оценку проводят по данным о содержании остаточных количеств д.в. в сельскохозяйственных культурах.

Представлены отчеты ГНУ ВИЗР по определению остаточных количеств тебуконазола и ципроконазола при применении препарата в следующих культурах:

Культура	Место проведения	Вегетационный сезон	Почвенно-климатическая зона
Пшеница озимая	Московская обл.	2017-2018	1
	Краснодарский край	2018	2
	Волгоградская обл.	2018	3
Ячмень яровой	Саратовская обл.	2017	2
Пшеница яровая	Волгоградская обл.	2017	3

2. ***Оценка опасности (риска) содержания пестицида в почве:***

DT_{50} в зависимости от механического состава: суглинок – 43-119 дней, супесь – 54 дня, песчаный суглинок – 45 дней. Нормы расхода тебуконазола в лабораторных условиях были значительно выше рекомендуемых. Деградация исследуемого вещества происходила в основном за счет деятельности микроорганизмов. Фотохимическое разложение (естественный солнечный свет) на поверхности почвы происходило медленно и 86% исходного уровня д.в. обнаружено после 34 дней освещения.

Разложение ципроконазола в почвах в аэробных условиях протекает в основном с формированием 1,2,4-триазола, как основного продукта деградации и минорного метаболита триазолацетиловой кислоты. Период полураспада в лабораторных условиях (20-22°C) варьирует от 44,9 до 191 дней, в полевых условиях – от 62,1 до 129 дней.

Неэкстрагируемые остатки составляли 13-23,9% от внесенной радиоактивности (через 112 дней).

3. Оценка опасности (риска) пестицида при поступлении с водой:

При соблюдении регламентов применения препарата возможность потенциального попадания тебуконазола и ципроконазола в сопредельные среды маловероятна.

4. Оценка опасности для населения загрязнения атмосферного воздуха:

ПДК тебуконазола в атмосферном воздухе	0,01 мг/м^3/(м.р.) 0,003 мг/м^3/(с.-с.)
ПДК ципроконазола в атмосферном воздухе	0,01 мг/м^3/(м.р.) 0,003 мг/м^3/(с.-с.)

5. Оценка реальной опасности (риска):

Согласно комплексному гигиеническому нормированию, возможное поступление остаточных количеств д.в. с водой, воздухом, пищевыми продуктами не превышает допустимую суточную дозу (ДСД для тебуконазола = 0,03 мг/кг, ДСД для ципроконазола = 0,01 мг/кг).

D3.2. Гигиеническая оценка условия труда работающих при применении препаратов:

Препарат ФАРГО, КС (250 г/л + 80 г/л), д.в. тебуконазол, ципроконазол рекомендуется к применению в качестве системного фунгицида защитного, лечебного и искореняющего болезни действия.
В соответствии с гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности (СанПиН 1.2.2584-10), в связи с тератогенным действием и стойкостью в почве действующего вещества тебуконазола, отнесен ко 2 классу опасности (высоко опасное соединение).
Лимитирующий показатель вредного действия тебуконазола и ципроконазола – общетоксический эффект.
ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана проведена оценка риска для работающих и населения при применении препарата ФАРГО, КС на полевых культурах с нормой расхода препарата 0,75 л/га, а также при проведении механизированных работ.
Среднее содержание каждого и х д.в. в воздухе рабочей зона ($I_{ср}$), учетом ½ предела обнаружения д.в., составило 0,025 мл/м^3.
Риск для оператора при ингаляционном воздействии ($КБ_{инг}$) тебуконазола равен 0,0833, ципроконазола – 0,05.
Среднее содержание на коже оператора ($Д_{ср}$) тебуконазола, с учетом ½ предела обнаружения д.в. и площади смываемой поверхности кожи, составило 0,00000096 мг/см^3, ципроконазола - 0,00000048 мг/см^3.
Риск для оператора при воздействии на кожу ($КБ_{д}$) тебуконазола равен 0,0148, ципроконазола -0,0092.
Риск комплексного (ингаляционного и дермального) воздействия на оператора по экспозиции ($КБ_{сумм}$) тебуконазола равен 0,0981, ципроконазола 0,0592, при допустимом ≤ 1.
Поглощенная экспозиционная доза ($Д_{п}$) тебуконазола составила 0,00368 мг/кг, ципроконазола – 0,00345 мг/кг.
Величина ДСУЭО тебуконазола определена на уровне 0,098 мг/кг ($NOEL_{ch}$ – 2,95 мг/кг, $К_{з}$ = 30 в связи с тератогенностью), ципроконазола – 0,04 мг/кг ($NOEL_{ch}$ – 1,0 мг/кг, $К_{з}$ = 25).

Коэффициент безопасности по поглощенной дозе ($КБ_п$) тебуконазола равен 0,0374, ципроконазола – 0,0861.
Сделан вывод, что условия труда при применении препарата ФАРГО, КС для обработки полевых культур при данной технологии, соблюдении регламентов и мер безопасности соответствуют гигиеническим требованиям.
При проведении механизированных работ суммарный риск по экспозиции $КБ_{сумм}$ тебуконазола равен 0,0965, ципроконазола – 0,0582 при допустимом ≤ 1.
Обоснован срок безопасного выхода людей на обработанные препаратом площади для проведения механизированных работ – 3 дня.
Разработана инструкция по безопасному применению препарата.

D3.3. Гигиеническая оценка производства (в том числе фасовки) пестицидов на территории Российской Федерации основывается на анализе технической документации (ТУ, технические регламенты):

Технические условия 20.20.15-093-59119721-2018 на препарат ФАРГО, КС (250 г/л тебуконазола + 80 г/л ципроконазола)производства ООО «Агро Эксперт Груп» содержит разделы:
1. Технические требования к препарату.
2. Требования безопасности.
3. Требования охраны окружающей среды.
4. Правила приёмки и методы отбора проб.
5. Методы испытаний.
6. Транспортирование и хранение.
7. Показания по применению.
8. Гарантии изготовителя.
Перечень ссылочных документов.
В приложении к ТУ 20.20.15-093-59119721-2018 приведён состав препарата.
Так же представлен паспорт безопасности на препарат, содержащий необходимые сведения по препарату и меру безопасности, рекомендации, требования охраны труда и др.
Имеется экспертное заключение для ООО «Волга Индастри» (400097, г. Волгоград, ул. 40 лет ВЛКСМ, 57, корп. 11-4) о соответствии условий производства препаратов государственным санитарно-эпидемиологическим правилам и нормативам.

Е. Экологическая характеристика пестицида
Е 1. Экологическая характеристика действующего вещества
<u>ТЕБУКОНАЗОЛ</u>
1. Поведение в окружающей среде:
1.1 Поведение в почве:
1.1.1 Пути и скорость разложения:
1.1.1.1 Пути разложения:
1.1.1.1.1 Аэробное разложение:

DT_{50} в зависимости от механического состава:
суглинок – 43-119 дней
супесь – 54 дня
песчаный суглинок – 45 дней
Нормы расхода тебуконазола в лабораторных условиях были значительно выше рекомендуемых. Деградация исследуемого вещества происходила в основном за счет деятельности микроорганизмов.
Фотохимическое разложение (естественный солнечный свет) на поверхности почвы происходило медленно и 86% исходного уровня д.в. обнаружено после 34 дней освещения.

1.1.1.1.2 Дополнительные исследования:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности.

1.1.1.2 Скорость разложения:
1.1.1.2.1 Лабораторные исследования: аэробное, анаэробное разложение:

Аэробное разложение: T_{50} <100 суток

1.1.1.2.2 Полевые исследования: динамика исчезновения, остаточные количества, аккумуляция в почве:

T_{50} 43-100 суток
По результатам полевых опытов, проведенных в разных агроклиматических условиях Германии и США, были получены периоды полу-разложения от 1-го до 3-х месяцев.
В Германии было проведено несколько серий полевых опытов с нормой расхода 375 г д.в./га, что в 1,5 раза выше максимальной нормы, рекомендуемой в условиях России. Образцы почвы были отобраны на глубине 0-10 и 10-20 см.
Первоначальные концентрации тебуконазола сразу после обработки в горизонте 0-10 см варьировали в пределах 0,08-0,21 мг/кг. Начиная с 400-го дня после обработки концентрация д.в. во всех отобранных образцах была на границе чувствительности метода (0,02 мг/кг) или ниже. Миграции тебуконазола по почвенному горизонту в более глубокие слои не обнаружено.
В зависимости от условий эксперимента (наличие или отсутствие освещения, аэробные или анаэробные условия, количество дней и т. д.) процентное содержание неметаболизированного тебуконазола варьировало от 67 до 97%.

1.1.2 Адсорбция и десорбция:

Сорбция C^{14}-маркированного тебуконазола в почве варьировалась в пределах 28-67%. Для исследования были взяты следующие концентрации: 0,5, 0,375, 0,25 и 0,05 мг/л (растворимость в воде - 35 мг/л при 20 °С). Константы сорбции по Фройндлиху составили

для:

супесчаной почвы (низкое содержание гумуса)	7,69
песчаного суглинка	15,89
суглинка	12,69
ила	16,39

Данные цифры свидетельствуют о низкой подвижности тебуконазола в почве. Вместе с тем почвенные коллоиды связывали д.в. обратимо, что способствовало постепенной деградации тебуконазола. Исследование десорбции показало, что 44-78% сорбированного д.в. может быть десорбировано вне зависимости от типа почвы.

1.1.3 Подвижность в почве:
1.1.3.1 Лабораторные колоночные опыты:

На основании испытаний чистого д.в. (свежего и постаревшего), а также препаративной формы было доказано, что подвижность тебуконазола в почве крайне незначительна. При правильном применении препарата проникновения в глубокие слои почвы не происходит.
В лабораторных условиях опыты по промыванию почвы показали, что от 34,5 до 69,5% примененной радиоактивности обнаруживается на глубине 18-24 см.
В колоночных опытах 93-97% примененной радиоактивности распределялось в верхней трети колонки и только 0,3% обнаружилось в промывных водах.

1.1.3.2 Лабораторные колоночные опыты с «состаренными» остатками:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности и особенностей применения (протравитель).

1.1.3.3 Лизиметрические исследования или полевые опыты по миграции:

Тебуконазол был обнаружен в концентрации, превышающей предел обнаружения аналитического метода (0,02 мг/кг) только в верхнем слое почвы (0-15 см). Поскольку д.в. не проникает в более глубокие слои почвы, загрязнения грунтовых вод не происходит.
Концентрация тебуконазола в верхних слоях почвы - 0-10 см непрерывно уменьшалась и через 270 дней была в пределах 0,02 мг/кг. При этих концентрациях негативного влияния на фауну почвы не наблюдается.
Исследования, проведенные в Швеции, показали, что разложение тебуконазола быстрее осуществляется под растительным покровом. Через 243 дня концентрация д.в. - около 0,02 мг/кг. И опять тебуконазол был обнаружен только в верхнем слое почвы – 0-10 см.
Длительный эксперимент в течение 3х лет был проведен в Германии на озимом ячмене, чтобы оценить поведение тебуконазола после повторного применения к последовательным зерновым культурам. Остатки д.в. были обнаружены только в верхних слоях почвы, их количество не изменялось год от года или немного снижалось к третьему году. Результаты исследования показали, что тебуконазол не накапливался в почве после применения в полевых условиях.

1.2 Поведение в воде и воздухе:
1.2.1 Пути и скорость разложения в воде:
1.2.1.1 Гидролитическое разложение:

Тебуконазол проявляет устойчивость при фотолизе и гидролизе в чистой воде в стерильных условиях. Стабилен в кислой, нейтральной и щелочной среде:
DT_{50} >1 года (pH 4-9, 22°C)

1.2.1.2 Фотохимическое разложение:

Тебуконазол проявляет устойчивость при фотолизе и гидролизе в чистой воде в стерильных условиях. Стабилен в кислой, нейтральной и щелочной среде:
DT_{50} >1 года (pH 4-9, 22°C)
Фотохимическое разложение (естественный солнечный свет) в водном растворе после 30 дней освещения не наблюдалось.

1.2.1.3 Биологическое разложение:

Не является основным механизмом разложения.
Не требуется вследствие низкой экотоксичности.

1.2.2 Пути и скорость разложения воздухе:

Не летуч. Не является основным механизмом разложения.

1.3 Методики определения остаточных количеств в почве, воде и воздухе:

1. Методические указания по определению фоликура в растительном материале, почве, воде газожидкостной хроматографии. МУК №5350-91 от 26.02.91, опубликованы в Сб. МУК по определению микроколичеств пестицидов в продуктах питания, кормах и внешней среде, №20, Т.2, М., 1993, с.230-235
2. Временные методические указания по измерению концентраций фоликура в воздухе рабочей зоны методом тонкослойной и газожидкостной хроматографии. ВМУК №6112-91 от 29.07.91, опубликованы в Сб. МУК №21, Ч.2, М., 1994, С. 362-368

1.4 Данные мониторинга:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности

2. Экотоксикология:
2.1. Птицы:
2.1.1 Острая оральная токсичность:

Объект исследования	LD_{50}, мг/кг массы тела	LLD, мг/кг массы тела	NOEL, мг/кг массы тела
Курица (Gallus domesticus)	4488	4000	3000
Японский перепел (самцы) (Coturnix coturnix japonica)	4438	3000	1000
Японский перепел (самки) (Coturnix coturnix japonica)	2912	1000	600
Виргинский перепел (самцы и самки) (Colinus virginianus)	1988	1200	432

2.1.2 Токсичность при скармливании:

При скармливании в течение 5-ти дней:

Объект исследования	LD_{50}, в мг/кг корма	LLD, мг/кг корма	NOEL, мг/кг корма
Виргинский перепел (Colinus virginianus)	>5000	2500	<325

Кряква (Anas platyrhynchos)	>4816	>4816	>4816

В случае правильного применения препарата негативный эффект на птиц не ожидается.

2.1.3 Влияние на репродуктивность:

Икра и предличинки осетра – Acipenser quldenstadti
Для оплодотворенной икры осетра:
LC_0 = 64,85 мг/л
LC_{16} = 146,25 мг/л
LC_{50} = 321,6 мг/л
LC_{84} = 573,2 мг/л
При концентрации 50 мг/л развитие эмбрионов шло аналогично группе контроля, у выклюнувшихся предличинок патологии не обнаружено. NOEC = 50 мг/л; LOEC = 100 мг/л
Влияние на раннее постэмбриональное развитие осетровых:
Предличинки осетра были получены в производственных условиях от 36 до 46 стадий (до перехода на активное питание)
Экспозиция: 48 часов
LC_0 = 18,04 мг/л
LC_{16} = 38,84 мг/л
LC_{50} = 61,55 мг/л
LC_{84} = 87,05 мг/л

Экспозиция: 7 суток
LC_0 = 0,17 мг/л
LC_{16} = 3,97 мг/л
LC_{50} = 14,2 мг/л
LC_{84} = 36,7 мг/л
Коэффициент функциональной кумуляции равен 2,11
На 7е сутки применения: анализ физиологического состояния предличинок в растворах препарата (10 мг/л) показал замедление темпа роста, существенные отклонения по приросту биомассы отмечались при концентрации 5-10 мг/л, при 10 мг/л также было отмечено ослабление ритма сердечных сокращений. NOEC = 0,17 мг/л; LOEC = 3,97 мг/л (по выживаемости)

2.2 Водные организмы:
2.2.1 Рыбы:
2.2.1.1 Острая токсичность:

Золотистый язь (Leuciscus idus melanotus)
Экспозиция: 96 часов при t = 21°C
LC_{50} = 8,7 мг/л

Радужная форель (Salmo gairdneri)
Экспозиция: 96 часов при t = 16°C
LC_{50} = 6,4 мг/л

Ушастый окунь (Lepomis macrochirus)
Экспозиция: 96 часов при t = 22°C
LC_{50} = 5,7 мг/л

2.2.1.2 Хроническая токсичность:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности и особенностей применения (протравитель)

2.2.1.3 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности и особенностей применения (протравитель)

2.2.1.4 Биоаккумуляция:

Коэффициент распределения n-октанол/вода составил 3,7 (20 °C), в связи с этим определялась биоаккумулция тебуконазола и его метаболитов в тканях ушастого окуня (Lepomis macrochirus).
Лабораторные исследования в проточной воде показали, что тебуконазол не токсичен для рыб. Были задействованы следующие концентрации: 0,06 мг/л с маркером C^{14} в триазоловом кольце, а также 0, 018 мг/л и 0,2 мг/л с маркером C^{14} в фенильной группе. Проводились 3-х и 28-ми дневные эксперименты. Сопоставимые результаты были получены в исследованиях с другим временем экспозиции, концентрациями и метками.
Тебуконазол быстро переходил из воды в ткани рыбы. После 28 дней экспозиции концентрация исследуемого вещества в тканях была в 50-90 раз больше, чем в воде. Однако выделение радиоактивности происходило быстро. Наблюдалась незначительная метаболизация.
В образцах тканей, взятых на 28й и 35й день эксперимента (концентрация тебуконазола 0,06 мг/л), в несъедобных частях рыбы было обнаружено 8,5 мг/кг и 6,6 мг/кг соответственно. Съедобные части рыбы содержали 0,53 (28й день) и 0,52 мг/кг (35й день) метаболитов, а также 0,2 и 0,19 мг/кг неметаболизированного тебуконазола соответственно.
Основным метаболитом был глюкуронид-дериват тебуконазола, образованный гидроксилированием трет-бутильной группы. Присутствие других метаболитов наблюдалось, но не было значительным (0,05 мг/кг).
Общий анализ тканей рыбы, взятых после 3х дневного эксперимента, показал, что 63,5% радиоактивности приходится на тебуконазол, а 21,5% на основной метаболит. Другие метаболиты также присутствовали, но на каждый приходилось не более 6% радиоактивности.

2.2.2 Зоопланктон (Daphnia magna):
2.2.2.1Острая токсичность:

Daphnia magna
Экспозиция: 21 день при t = 20°C
LC_{50} = 0,3 мг/л
NOEC = 0,12 мг/л
LOEC = 0,23 мг/л

2.2.2.2 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности и особенностей применения (протравитель)

2.2.3 Водоросли:

2.2.3.1 Влияние на рост:

Scenedesmus subspicatus
Экспозиция 96 часов при t = 23°C
EC_{50} = 1,64 мг/л для возрастания биомассы зеленых водорослей
EC_{50} = 4,01 мг/л для нормы роста

2.3 Медоносные пчёлы (другие полезные насекомые):
2.3.1 Острая и хроническая контактная токсичность (при индивидуальном или групповом воздействии):

Не требуется, т. к. препарат является протравителем и применяется в закрытых хранилищах.

2.3.2 Острая и хроническая оральная токсичность (при индивидуальном или групповом вскармливании):

Не требуется, т. к. препарат является протравителем и применяется в закрытых хранилищах.

2.4 Дождевые черви (другие нецелевые почвенные макроорганизмы):
2.4.1 Острая токсичность:

Объект исследования:	*Eisenia foetida*
Экспозиция:	14 дней при t = 20°C
LC_{50}	1381 мг/кг сухой почвы
LOEC	316 мг/кг сухой почвы
NOEC	187 мг/кг сухой почвы

2.4.2 Сублетальные эффекты:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности и особенностей применения (протравитель)

2.5 Почвенные микроорганизмы:
2.5.1 Влияние на процессы минерализации углерода:

Не отмечено влияния на дыхание почвы, процессы нитрификации и минерализации органического вещества.

2.5.2 Влияние на процессы трансформации азота:

Не отмечено влияния на дыхание почвы, процессы нитрификации и минерализации органического вещества.

2.6 Другие нецелевые организмы флоры и фауны:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности и особенностей применения (протравитель).

2.7 Влияние на биологические методы очистки вод:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности и особенностей применения (протравитель).

<u>ЦИПРОКОНАЗОЛ</u>
1. Поведение в окружающей среде:
1.1 Поведение в почве:
1.1.1 Пути и скорость разложения:
1.1.1.1 Пути разложения:
1.1.1.1.1 Аэробное разложение:

Разложение ципроконазола в почвах в аэробных условиях протекает в основном с формированием 1,2,4-триазола, как основного продукта деградации и минорного метаболита триазолацетиловой кислоты. Период полураспада в лабораторных условиях (20-22°С) варьирует от 44,9 до 191 дней, в полевых условиях – от 62,1 до 129 дней. Неэкстрагируемые остатки составляли 13-23,9% от внесенной радиоактивности (через 112 дней).

1.1.1.1.2 Дополнительные исследования:

Не требуется.

1.1.1.2 Скорость разложения:
1.1.1.2.1 Лабораторные исследования: аэробное, анаэробное разложение:

Степень деградации ципроконазола в почве при <u>аэробных условиях</u> в темноте при температуре 20-22°С была исследована в трех экспериментах с 14С-триазоле-меченым ципроконазолом (одна почва pH 7.2), ^{14}С-бензил-меченого ципроконазола (три почвы: pH 4.3-7.0) и ^{14}С-фенил-меченого ципроконазола (одна почва: pH 7). Во всех трех исследованиях разложение ципроконазола проходило медленно, и значительное количество радиоактивно-меченого вещества в виде неизмененного ципроконазола было обнаружено в почве к концу эксперимента. В опыте с применением ^{14}С-триазол-меченого ципроконазола метаболит 1,2,4-триазол (макс. 17,36% от рад. в. через 140 дней, в конце эксперимента) был идентифицирован как единственный основной метаболит в почве. Кроме того, в конце опыта содержание метаболита триазол ацетиловой кислоты (макс. 6.7% рад. в. через 140 дней) превышало 5% от внесенного вещества. Минерализация триазолового кольца была незначительна, содержание неэкстрагируемого вещества превышало 16% от внесенной радиоактивности к концу эксперимента (140 дней). В опыте с применением ^{14}С-бензил и ^{14}С-фенил-меченого ципроконазола не было идентифицировано ни одного основного метаболита, и только минорные полярные фракции (менее 3 % от внесенного меченого вещества) были обнаружены как результат деградации ципроконазола в почве. Значительная минерализация ципроконазола в почве имела место только в двух опытах с внесением ципроконазола ^{14}С-меченого в бензильном положении. Неэкстрагируемые остатки составляли 13-23,9% от внесенной радиоактивности (через 112 дней) и 20.8-21.5% от внесенной радиоактивности (через 140 дней) в экспериментах с внесением ^{14}С-бензил- и ^{14}С-фенил-меченого ципроконазола, соответственно. При проведении анализа неэкстрагируемых остатков в опыте с внесением ^{14}С-фенил меченого ципроконазола обнаружилось, что половина из этих остатков представлена немодифицированными молекулами ципроконазола.
Исследования фотолитического разложения ципроконазола проводились с внесением ^{14}С-меченого ципроконазола в количестве 90 г/га на поверхность пылевато-суглинистой почвы (при влажности почвы 75% от полевой влагоемкости и температуре на поверхности

почвы 20ºС) и облучением ксеноновой дуговой лампой через фильтр, пропускающий ультра-фиолетовое излучение с длиной волны менее 290 нм, в течение 12 ч. Результаты показали, что фотолиз не оказывает сильного влияния на разложение ципроконазола на поверхности почвы. Через 30 дней в опытных образцах обнаружено 3% неэкстрагирумого радиоактивного вещества (0,8% в контроле), 96% экстрагируемого рад. вещ-ва и 1% улетучился в виде диоксида углерода (0,1% в контроле). Минорные фотопродукты (0,9% от внес. рад.), сформировавшиеся в результате фотолиза, были идентифицированы как 1-(4-хлоро-фенил)-2-[1,2,4] триазол-1-ул-этанол и 1-(4-хлоро-фенил)-2-[1,2,4] триазол-1-ул-этанон.

Анаэробное разложение

Исследования поведения ципроконазола в почве в анаэробных условиях показали, что ципроконазол остается стойким в этих условиях.

8.1.1.2.2 Полевые исследования: динамика исчезновения, остаточные количества, аккумуляция в почве:

Полевые исследования по разложению ципроконазола в почве были проведены в Англии, Франции, Германии.

				Аэробные условия	
Почва	Место проведения исследования	Доза внесения	pH	Глубина (см)	DT_{50} (дни)
Супесь (пустое поле) (Hernhill)	Англия	80 г д.в./га	5.3 (KCl)	0-30	107.19
Глина (пустое поле) (Coton 1)			7.0 (KCl)	0-30	26.46
Песчаная почва (пустое поле) (Goch Nierswalde)	Германия	80 г д.в/га	5.95	0-30	55.66
Глинистый песок (пустое поле) (Nittenau-Thann)			6.6	0-30	92.39
Пылевато-глинистая почва) (Hilgermissen)			5.1	0-30	141.3

8.1.2 Адсорбция и десорбция:

Ципроконазол не обладает высоким миграционным потенциалом.

Результаты некоторых исследований по определению констант десорбции приведены в таблице.

Тип почвы	Органический углерод, %	pH почвы	Kd	Kf	Kfoc
Суглинистая почва (Gilroy)	1.33	6.4	2.2	4/1	309
Осадки (Gilroy)	1.33	7.4	3.1	4/9	369
Легкий суглинок (Keaton)	0.76	7.0	0.76	1/3	173
Илистая почва (Briggs)	6.63	6.2	12	17	258

Супесчаная почва (Germany)	2.27	5.1	11	16	711

1.1.3 Подвижность в почве:
1.1.3.1 Лабораторные колоночные опыты:

Период выщелачивания: 2 дня
Осадки: 200 мм
Фильтрат: Ципроконазол не обнаруживался в фильтрате

1.1.3.2 Лабораторные колоночные опыты с «состаренными» остатками:

Нет данных.

1.1.3.3 Лизиметрические исследования или полевые опыты по миграции:

Не требуется.

1.2 Поведение в воде и воздухе:
1.2.1 Пути и скорость разложения в воде:
1.2.1.1 Гидролитическое разложение:

Гидролиз ципроконазола и его метаболита 1,2,4-триазола был исследован в стерильных водных буферных растворах. Как показали исследования, это вещество было стабильно и практически не гидролизуется при pH 4, 5, 7 и 9.
Разложение ципроконазола в водной среде было изучено в системах вода/осадки в темноте при 20ºС. Деградация проходила очень медленно (DT_{50}> 1 года). Удалось обнаружить лишь один минорный метаболит (макс. 4.5% от внесенной радиоактивности через 259 дней). Минерализация была незначительной, а содержание неэкстрагируемых остатков составляло 3.8-10% от внесенной радиоактивности спустя 259 дней. Соотношение диастереоизомеров ципроконазола не изменялось в ходе эксперимента. Характер деградации ципроконазола в биологической системе практически не отличался от такового в стерильных условиях. Что позволяет заключить о низком вкладе биологического разложения в деградацию этого вещества в водных условиях.

1.2.1.2 Фотохимическое разложение:

Фотолиз не является основным путем разложения ципроконазола в окружающей среде.

1.2.1.3 Биологическое разложение:

Ципроконазол не подвергается микробной деградации.

1.2.2 Пути и скорость разложения в воздухе:

Величина давления паров (0,026 МПа при 25ºС) и константа Генри (1/H: $5{,}0 \times 10^{-5}$ $м^3$*Па/моль) позволяют сделать заключение, что ципроконазол не является летучим веществом в полевых условиях.

1.3 Методики определения остаточных количеств в почве, воде и воздухе:

1. МУК 4.1.2813-10 — Измерение концентраций ципроконазола в атмосферном воздухе

населенных мест методом капиллярной газожидкостной хроматографии.
2. МУК 4.1.598-96 – Методические указания по определению ципроконазола (Альто) в воде, почве, растениях хроматографическими методами.

1.4. Данные мониторинга:

Не требуется.

2. Экотоксикология:
2.1. Птицы:
2.1.1 Острая оральная токсичность:

Объект исследования:	американская куропатка
Путь поступления	орально
LD_{50}:	183 мг/кг веса тела

Объект исследования:	дикая утка
Путь поступления	орально
Применяемая доза:	0, 51.2, 128, 320, 800 и 2000 мг/кг веса тела
LD_{50}	>2000 мг/кг веса тела

2.1.2 Токсичность при скармливании:

Объект исследования:	американская куропатка
Путь поступления:	перорально (при скармливании)
Применяемая доза:	0, 163, 325, 650, 1300, 2600 и 5200 ppm
Период поступления:	5 дней
LC_{50}	1292 мг/кг диеты

Объект исследования:	дикая утка
Путь поступления:	перорально (при скармливании)
Применяемая доза:	0, 163, 325, 650, 1300, 2600 и 5200 ppm
Период поступления:	5 дней
LC_{50}	150 мг/кг веса тела в день (851 мг/кг диеты)

2.1.3 Влияние на репродуктивность:

Объект исследования:	американская куропатка
Путь поступления:	перорально (при скармливании)
Применяемая доза:	0, 163, 325, 650, 1300, 2600 и 5200 ppm
Период поступления:	5 дней
LC_{50}	1292 мг/кг диеты

Объект исследования:	дикая утка
Путь поступления:	перорально (при скармливании)
Применяемая доза:	0, 163, 325, 650, 1300, 2600 и 5200 ppm
Период поступления:	5 дней
LC_{50}	150 мг/кг веса тела в день (851 мг/кг диеты)

2.2 Водные организмы:
2.2.1 Рыбы:
2.2.1.1 Острая токсичность:

Ципроконазол
Объект исследования: радужная форель
Экспозиция: 96 ч (статически)
LC_{50} 19 мг/л

1,2,4-триазол
Объект исследования: радужная форель
Экспозиция: 96 ч (статически)
LC_{50} 498 мг/л

2.2.1.2 Хроническая токсичность:

Ципроконазол
Объект исследования: радужная форель
Экспозиция: 21 день
LC_{50} >0,65 мг/л

1,2,4-триазол
Объект исследования: радужная форель
Экспозиция: 21 день
LC_{50} 100 мг/л

2.2.1.3 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Ципроконазол
Объект исследования: радужная форель
Экспозиция: 21 день
LC_{50} >0,65 мг/л

1,2,4-триазол
Объект исследования: радужная форель
Экспозиция: 21 день
LC_{50} 100 мг/л

2.2.1.4 Биоаккумуляция:

Ципроконазол обладает низким потенциалом к биоаккумуляции. Коэффициент биоаккумуляции составляет 28 (несъедобные части тела рыбы – 59; целая рыба – 34; съедобные части тела рыбы – 8.1.).

2.2.2 Зоопланктон (Daphnia magna):
2.2.2.1 Острая токсичность:

Ципроконазол

Объект исследования: *Daphnia magna*
Экспозиция: 48 ч (статично)
EC_{50} >22 мг/л

Объект исследования: *Daphnia magna*
Экспозиция: 21 день (полу-статично)

EC_{50} >0,29 мг/л

1,2,4-триазол

Острая токсичность:

Объект исследования: *Daphnia magna*

Экспозиция: 48 ч (статично)

EC_{50} 100 мг/л

2.2.2.2 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Ципроконазол

Объект исследования: *Daphnia magna*

Экспозиция: 21 день

EC_{50} 0,29 мг/л

2.2.3 Водоросли:

2.2.3.1 Влияние на рост:

Ципроконазол

Объект исследования: *Scenedesmus subspicatus*

Экспозиция:

EC_{50}(72 ч) 0.099 мг/л

EC_{50} (96 ч) 0,077 мг/л

NOEC: (96 ч) 0.021 мг/л

Объект исследования: *Chlorella vulgaris*

Экспозиция:

EC_{50}(72 ч) 0.066 мг/л

NOEC: (72 ч) 0.392 мг/л

2.3 Медоносные пчёлы (другие полезные насекомые):

2.3.1 Острая и хроническая контактная токсичность (при индивидуальном или групповом воздействии):

Объект исследования: медоносные пчелы *Apis mellifera*

Время воздействия: 48 ч

LD_{50} >100 мкг/пчелу

NOEC: 100 мкг/пчелу

2.3.2 Острая и хроническая оральная токсичность (при индивидуальном или групповом вскармливании):

Объект исследования: медоносные пчелы *Apis mellifera*

Время воздействия: 48 ч

LD_{50} >100 мкг/пчелу

2.4 Дождевые черви (другие нецелевые почвенные макроорганизмы):

2.4.1 Острая токсичность:

Ципроконазол

Объект исследования: *Eisenia foetida*

LC_{50} 167.5 мг/ кг сухой почвы (14 день)

NOEC: (56 дней) 0,75 мг/кг сухой почвы

1,2,4,-триазол

Объект исследования: *Eisenia foetida*

LC_{50} >1000 мг/ кг сухой почвы (14 день)

NOEC: (56 дней) 1,0 мг/кг сухой почвы

2.4.2 Сублетальные эффекты:

Не обнаружено.

2.5 Почвенные микроорганизмы:

2.5.1 Влияние на процессы минерализации углерода:

При внесении ципроконазола в рекомендованных нормах и выше, препарат не оказывает влияния на общую численность, видовой состав и активность микроорганизмов. Не отмечено влияния на дыхание и минерализацию органического вещества.

2.5.2 Влияние на процессы трансформации азота:

Ципроконазол не оказывает влияния на процессы нитрификации, азотофиксациии, денитрификации и аммонификации.

2.6 Другие нецелевые организмы флоры и фауны:

Не требуется.

2.7. Влияние на биологические методы очистки вод:

Ципроконазол не оказывает вредного воздействия на химический состав (pH-среды, растворённый в воде кислород, $БПК_5$, перманганатную окисляемость, минеральные соединения азота в форме $N\text{-}NH_4$, $N\text{-}NO_2$, $N\text{-}NO_3$) и процессы самоочищения водной среды.

E2. Экологическая характеристика препаративной формы:
1. Поведение в окружающей среде:
1.1 Поведение в почве:
1.1.1 Оценка уровня концентрации действующего вещества и его миграции в почве:
Тебуконазол:
Исследование процесса разложения д.в., проводимое в течение года показало, что основная масса остатков – это неметаболизированный тебуконазол, только 0,8-3,5% приходилось на метаболиты (исключая CO_2) (табл.1).
Таблица 1
Разложение (C^{14}) фенил-маркированного тебуконазола в почве (песчаный суглинок) в лабораторных условиях. Расход тебуконазола 7,5 кг д.в./га

Условия проведения эксперимента	Количество дней после обработки	% выведения радиоактивности		
		тебуконазол	метаболиты	CO_2
Аэробные, отсутствие растительности	92 112 365	78,80 82,00 67,40	3,50 0,80 3,20	2,60 1,50 1,10

Максимальное прогнозируемое содержание тебуконазола в почве находится на уровне 0,12 мг/кг. Через год после применения препарата ФАРГО, КС содержание вещества в почве прогнозируется на уровне 0,04-0,05 мг/кг, что составляет 39-49% от внесенного количества вещества. Прогноз поведения тебуконазола при применении препарата ФАРГО, КС на одном и том же поле в течение 10 лет подряд показал, что будет происходить некоторая аккумуляция вещества. Его содержание через 5-9 лет выходит на плато и колеблется около 0,16-0,20 мг/кг, что ниже ПДК тебуконазола в почве, составляющего 0,4 мг/кг (согласно ГН 1.2.3539-18 от 10.05.2018 г.). Таким образом, даже при многолетнем применении препарата ФАРГО, КС на одном и том же поле, содержание вещества не прогнозируется выше нормативного значения.
Содержание основного метаболита тебуконазола 1,2,4-триазола в почве прогнозируется на уровне ниже предела обнаружения. Таким образом, аккумуляция вещества в почве практически исключена.
Тебуконазол практически не мигрирует за пределы пахотного горизонта и его проникновение из почвы в сопредельные среды практически исключено.

Ципроконазол:
Период выщелачивания: 2 дня
Осадки: 200 мм
Фильтрат: Ципроконазол не обнаруживался в фильтрате

Максимальное прогнозируемое содержание ципроконазола в почве находится на уровне 0,03-0,04 мг/кг. Через год после применения препарата ФАРГО, КС содержание вещества в почве прогнозируется на уровне 0,017-0,020 мг/кг, что составляет 51-61% от внесенного количества вещества. Прогноз поведения ципроконазола при применении препарата ФАРГО, КС на одном и том же поле в течение 10 лет подряд показал, что его содержание через 6-10 лет достигает равновесных значений и колеблется около 0,064-0,074 мг/кг, что ниже ПДК вещества в почве, составляющего 0,2 мг/кг (согласно ГН 1.2.3539-18 от 10.05.2018 г.). Таким образом, даже при многолетнем применении препа-рата ФАРГО, КС на одном и том же поле, содержание вещества не прогнозируется выше нормативного значения.
Содержание основного метаболита ципроконазола 1,2,4-триазола в почве прогно-зируется на уровне ниже предела обнаружения. Таким образом, аккумуляция вещества в почве

практически исключена.
Ципроконазол практически не мигрирует за пределы пахотного горизонта и его проникновение из почвы в сопредельные среды практически исключено.

1.1.2 Полевые опыты: динамика исчезновения действующего вещества, его остаточные количества, аккумуляция в почве:

Тебуконазол:
T_{50} 43-100 суток
По результатам полевых опытов, проведенных в разных агроклиматических условиях Германии и США, были получены периоды полуразложения от 1-го до 3-х месяцев.
В Германии было проведено несколько серий полевых опытов с нормой расхода 375 г д.в./га, что в 1,5 раза выше максимальной нормы, рекомендуемой в условиях России. Образцы почвы были отобраны на глубине 0-10 и 10-20 см.
Первоначальные концентрации тебуконазола сразу после обработки в горизонте 0-10 см варьировали в пределах 0,08-0,21 мг/кг. Начиная с 400-го дня после обработки концентрация д.в. во всех отобранных образцах была на границе чувствительности метода (0,02 мг/кг) или ниже. Миграции тебуконазола по почвенному горизонту в более глубокие слои не обнаружено.
В зависимости от условий эксперимента (наличие или отсутствие освещения, аэробные или анаэробные условия, количество дней и т. д.) процентное содержание неметаболизированного тебуконазола варьировало от 67 до 97%.

Ципроконазол:
Полевые исследования по разложению ципроконазола в почве были проведены в Англии, Франции, Германии.

				Аэробные условия	
Почва	Место проведения исследования	Доза внесения	pH	Глубина (см)	DT_{50} (дни)
Супесь (пустое поле) (Hernhill)	Англия	80 г д.в./га	5.3 (KCl)	0-30	107.19
Глина (пустое поле) (Coton 1)			7.0 (KCl)	0-30	26.46
Песчаная почва (пустое поле) (Goch Nierswalde)	Германия	80 г д.в/га	5.95	0-30	55.66
Глинистый песок (пустое поле) (Nittenau-Thann)			6.6	0-30	92.39
Пылевато-глинистая почва) (Hilgermissen)			5.1	0-30	141.3

1.1.3 Полевые опыты по миграции или лизиметрические исследования:

Тебуконазол:
Тебуконазол был обнаружен в концентрации, превышающей предел обнаружения аналитического метода (0,02 мг/кг) только в верхнем слое почвы (0-15 см). Поскольку д.в. не проникает в более глубокие слои почвы, загрязнения грунтовых вод не происходит.
Концентрация тебуконазола в верхних слоях почвы - 0-10 см непрерывно уменьшалась и

через 270 дней была в пределах 0,02 мг/кг. При этих концентрациях негативного влияния на фауну почвы не наблюдается.
Исследования, проведенные в Швеции, показали, что разложение тебуконазола быстрее осуществляется под растительным покровом. Через 243 дня концентрация д.в. - около 0,02 мг/кг. И опять тебуконазол был обнаружен только в верхнем слое почвы – 0-10 см.
Длительный эксперимент в течение 3х лет был проведен в Германии на озимом ячмене, чтобы оценить поведение тебуконазола после повторного применения к последовательным зерновым культурам. Остатки д.в. были обнаружены только в верхних слоях почвы, их количество не изменялось год от года или немного снижалось к третьему году. Результаты исследования показали, что тебуконазол не накапливался в почве после применения в полевых условиях.
Ципроконазол:
Не требуются.

Полевые и лизиметрические опыты не проводились. Результаты моделирования также показали, что тебуконазол и ципроконазол обладают способностью к аккумуляции в почве и практически не мигрируют за пределы пахотного горизонта.

8.2 Поведение в воде:
Тебуконазол:
В стерильных условиях и отсутствии света д.в. проявляет стойкость к гидролизу. Однако, исследования водных микроэкосистем (вода-осадочные отложения) при отсутствии света показали, что тебуконазол, маркированный C^{14} в фенильной группе или тиразоловом кольце, разлагается микробами вплоть до CO_2.
Исследования механизма фоторазложения д.в. показали, что при изучении поведения тебуконазола в поверхностных водах особое значение следует придавать влиянию света, вследствие вторичных механизмов разложения.
Ципроконазол:
Гидролиз ципроконазола и его метаболита 1,2,4-триазола был исследован в стерильных водных буферных растворах. Как показали исследования, это вещество было стабильно и практически не гидролизуется при pH 4, 5, 7 и 9.
Ципроконазол не подвергается микробной деградации.
Разложение ципроконазола в водной среде было изучено в системах вода/осадки в темноте при 20ºС. Деградация проходила очень медленно (DT_{50}> 1 года). Удалось обнаружить лишь один минорный метаболит (макс. 4.5% от внесенной радиоактивности через 259 дней). Минерализация была незначительной, а содержание неэкстрагируемых остатков составляло 3.8-10% от внесенной радиоактивности спустя 259 дней. Соотношение диастереоизомеров ципроконазола не изменялось в ходе эксперимента. Характер деградации ципроконазола в биологической системе практически не отличался от такового в стерильных условиях. Что позволяет заключить о низком вкладе биологического разложения в деградацию этого вещества в водных условиях.

Риск загрязнения грунтовых вод тебуконазолом, ципроконазолом и их метаболитами отсутствует – за пределы 1 м слоя почв вынос веществ в значимых количествах не прогнозируется.

1.2.1 Оценка уровня концентраций действующего вещества в грунтовых водах, дополнительные полевые исследования:

Нет сведений.

1.2.2 Оценка уровня концентраций действующего вещества в поверхностных водах,

дополнительные полевые испытания:

Максимальная прогнозируемая с помощью математической модели FOCUS (STEP 2) концентрация тебуконазола составляет 8,9 мкг/л. Содержание тебуконазола в донных осадках прогнозируется на уровне 67 мкг/кг и практически не снижается во времени Уточненный прогноз поведения вещества в поверхностных водах с помощью математической модели более высокого уровня (SWASH, STEP 3) показал, что максимальная концентрация вещества составляет 0,257 мкг/л.
Максимальная прогнозируемая концентрация ципроконазола составляет 4,1 мкг/л и практически не снижается во времени. Содержание вещества в донных осадках прогнозируется на уровне 12,5 мкг/кг. Прогноз поведения вещества в условиях трёх почвенно-климатических зон РФ с помощью комплекса математических моделей SWASH (STEP 3) показал, что максимальная концентрация вещества в воде находится на уровне 0,111 мкг/л, а через 100 дней снижается в 2 раза.
Прогнозируемая с помощью модели FOCUS (STEP 2) максимальная концентрация метаболита тебуконазола и ципроконазола CGA 71019 находится на уровне 0,28 мкг/л и практически не снижается с течением времени.

8.3 Поведение в воздухе:

Тебуконазол:
Не летуч. Не является основным механизмом разложения
Ципроконазол:
Величина давления паров (0,026 МПа при 25°С) и константа Генри (1/Н: $5{,}0 \times 10^{-5}$ $м^3$*Па/моль) позволяют сделать заключение, что ципроконазол не является летучим веществом в полевых условиях.

В связи с низкой летучестью д.в., при применении пести-цида ФАРГО, КС риск загрязнения атмосферного воздуха практически отсутствует.

2. Экотоксикология:
2.1. Птицы:
2.1.1 Острая оральная токсичность:

Тебуконазол:

Объект исследования	LD_{50}, мг/кг массы тела	LLD, мг/кг массы тела	NOEL, мг/кг массы тела
Курица (Gallus domesticus)	4488	4000	3000
Японский перепел (самцы) (Coturnix coturnix japonica)	4438	3000	1000
Японский перепел (самки) (Coturnix coturnix japonica)	2912	1000	600
Виргинский перепел (самцы и самки) (Colinus virginianus)	1988	1200	432

Ципроконазол:
Объект исследования: американская куропатка
Путь поступления орально

LD_{50}: 183 мг/кг веса тела

Объект исследования: дикая утка
Путь поступления орально
Применяемая доза: 0, 51.2, 128, 320, 800 и 2000 мг/кг веса тела
LD_{50} >2000 мг/кг веса тела

2.1.2 Опыты в клетках и поле:

Нет сведений.

2.1.3 Опасность для птиц ловушек, гранул и обработанных семян:

Нет сведений.

2.1.4 Эффекты опосредованного отравления:

Применение препарата ФАРГО, КС связано с низким риском воздействия на птиц и млекопитающих (TER> 10 для острой токсичности и TER> 5 для хронической/репродуктивной токсичности). Риск опосредованного отравления птиц и млекопитающих через пищевую цепочку (дождевые черви, рыбы), вызванного токсическим воздействием тебуконазола и ципроконазолом, как веществ, обладающих способностью к биоаккумуляции, оценивается как низкий. Риск отравления тебуконазолом и ципроконазолом при их поступлении в организм с питьевой водой также оценивается как низкий.

2.2 Водные организмы:
2.2.1 Острая токсичность для рыб:

Тебуконазол:
Сеголетки радужной форели (Salmo gairdneri)
Экспозиция: 96 часов
LC_0 = 1,25 мг/л
LC_{16} = 2,98 мг/л
LC_{50} = 7,5 мг/л
LC_{84} = 11,74 мг/л

Экспозиция: 30 суток
LC_0 = 0,25 мг/л
LC_{16} = 0,64 мг/л
LC_{50} = 1,25 мг/л
LC_{84} = 6,78 мг/л
Коэффициент функциональной кумуляции равен 5,36.
На протяжении эксперимента не происходит изменения количества эритроцитов. При концентрации 0,5 мг/л происходят незначительные изменения в лейкограмме крови и в гистологических срезах. NOEC = 0,25 мг/л; LOEC = 0,5 мг/л (по физиолого-гематологическим показателям).

Ципроконазол:
Объект исследования: радужная форель
Экспозиция: 96 ч (статически)
LC_{50} 19 мг/л

Применение препарата ФАРГО, КС в условиях Российской Федерации сопряжено с низким риском для всех групп водных организмов (значение показателя риска R заведомо больше триггерного значения 100 для острой токсичности и 10 – для хронической (долгосрочной) токсичности).

2.2.2 Острая токсичность для зоопланктона (Daphnia magna):

Тебуконазол:
Daphnia magna
Экспозиция: 48 часов
LC_0 = 5,5 мг/л
LC_{16} = 11,05 мг/л
LC_{50} = 25 мг/л
LC_{84} = 27,5 мг/л

Ципроконазол:

Объект исследования:	*Daphnia magna*
Экспозиция:	48 ч (статично)
EC_{50}	>22 мг/л

Применение препарата ФАРГО, КС в условиях Российской Федерации сопряжено с низким риском для всех групп водных организмов (значение показателя риска R заведомо больше триггерного значения 100 для острой токсичности и 10 – для хронической (долгосрочной) токсичности).

2.2.3 Оценка риска при непреднамеренной обработке поверхностных водоёмов (сносе):

Максимальная прогнозируемая с помощью математической модели FOCUS (STEP 2) концентрация тебуконазола составляет 8,9 мкг/л. Содержание тебуконазола в донных осадках прогнозируется на уровне 67 мкг/кг и практически не снижается во времени Уточненный прогноз поведения вещества в поверхностных водах с помощью математической модели более высокого уровня (SWASH, STEP 3) показал, что максимальная концентрация вещества составляет 0,257 мкг/л.

2.2.4 Специальные исследования с другими видами рыб:

Нет сведений.

2.3 Медоносные пчёлы (другие полезные насекомые):
2.3.1 Острая и хроническая контактная токсичность (при индивидуальном или групповом воздействии):

Ципроконазол:
Острая контактная токсичность:

Объект исследования:	медоносные пчелы *Apis mellifera*
Время воздействия:	48 ч
LD_{50}	>100 мкг/пчелу
NOEC:	100 мкг/пчелу

Применение препарата ФАРГО, КС сопряжено с низким риском для медоносных пчел, так как значения показателей риска по оральной токсичности заведомо ниже триггерного значения, равного 25.

2.3.2 Острая и хроническая оральная токсичность (при индивидуальном или групповом скармливании):

Ципроконазол:
Острая оральная токсичность:

Объект исследования:	медоносные пчелы *Apis mellifera*
Время воздействия:	48 ч
LD_{50}	>100 мкг/пчелу

Применение препарата ФАРГО, КС сопряжено с низким риском для медоносных пчел, так как значения показателей риска по оральной токсичности заведомо ниже триггерного значения, равного 25.

2.3.3 Фумигантная токсичность:

Нет сведений.

2.3.4 Репелентная активность:

Нет сведений.

2.3.5 Продолжительность остаточного действия:

Нет сведений.

2.3.6 Токсичность и опасность в полевых условиях:

Нет сведений.

2.4 Дождевые черви (другие почвенные нецелевые макроорганизмы):
2.4.1. Острая токсичность:

Тебуконазол:

Объект исследования:	*Eisenia foetida*
Экспозиция:	14 дней при t = 20°C
LC_{50}	1381 мг/кг сухой почвы
LOEC	316 мг/кг сухой почвы
NOEC	187 мг/кг сухой почвы

Ципроконазол:

Объект исследования:	*Eisenia foetida*
LC_{50}	167.5 мг/ кг сухой почвы (14 день)
NOEC: (56 дней)	0,75 мг/кг сухой почвы

Сравнение показателей острой и хронической токсичности действующего вещества и его содержания в почве показало низкий уровень риска применения препарата ФАРГО, КС (R > 10 для острой токсичности и R>5 для хронической токсичности) для дождевых червей.

2.4.2 Сублетальные эффекты:

Нет сведений.

2.4.3 Токсичность в полевых условиях:

Нет сведений.

2.5 Почвенные микроорганизмы:
2.5.1 Влияние на процессы минерализации углерода:

Препарат ФАРГО, КС не оказывает значимого (>25%) воздействия на почвенную микрофлору даже в 8-кратной максимальной дозе внесения. Применение препарата сопряжено с низким риском для данной группы организмов.

2.5.2 Влияние на процессы трансформации азота:

Препарат ФАРГО, КС не оказывает значимого (>25%) воздействия на почвенную микрофлору даже в 8-кратной максимальной дозе внесения. Применение препарата сопряжено с низким риском для данной группы организмов.

2.5.3 Дополнительные тесты:

Нет сведений.