

**Проект технической документации на
препарат РОНИЛАН, КС
(150 г/л азоксистробина + 125 г/л
дифеноконазола)**

Оценка воздействия на окружающую среду

А. Основные сведения

1. Наименование препарата:

РОНИЛАН, КС (150 г/л азоксистробина + 125 г/л дифеноконазола)

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

ООО «Агро Эксперт Групп»

ОГРН № 1027708006996

Юр. адрес: ООО «Агро Эксперт Групп» 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:

Азоксистробин:

«TAIZHOU BAILLY CHEMICAL Co., Ltd.» (Add: No. 9, Zhonggang Road, Taixing Economic Developing Zone, Taixing City, Jiangsu Province, 225404, P.R. China) / «Тайжоу Бейли Кемикал Ко., Лтд. » (Адрес: Жонганг Род, зона Экономического развития Тайсин, Город Тайсин, Провинция Джиангсу, 225404, Китай)

Дифеноконазол:

Zhejiang Bosst Cropscience Co., Ltd” (Add: No.1 Fangjiadai Road, Haiyan Economic Development Zone, Haiyan, Zhejiang)

«Жеджианг Буст Кропсаенс Ко., Лтд. (Адрес: №1 Фангджидай Род, Хайян Зона Экономического развития, Хайян, Жеджианг)

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:

ISO: азоксистробин;

IUPAC: Метил(Е)-2-{2-[6-(2-цианофенокси) пиримидин-4-илокси] фенил}-3-метоксиакрилат;

CAS RN: 131860-33-8

ISO: дифеноконазол;

IUPAC: [цис, транс-3-хлор-4[4-метил-2-(1Н-1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-2-ил-] фенил-4-хлорфенилэфир]

CAS RN: 119446-68-3

5. Химический класс действующего вещества:

Азоксистробин - стробилурины

Дифеноконазол - триазолы

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

150 г/л – азоксистробин

125 г/л – дифеноконазол

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 20.20.15-097-59119721-2019

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 биологическим свойствам

1. Спектр действия:

Препарат является высокоэффективным фунгицидом против широкого спектра грибных заболеваний культурных растений.

2. Сфера применения (на каких культурах предполагается к регистрации), вредный объект (в том числе латинское название):

2.1. Культуры:

Подсолнечник, картофель, сахарная свекла, рапс яровой, лён

2.2. Вредные объекты (с латинскими названиями):

Культура	Вредный объект	
1	2	
Подсолнечник	Альтернариоз Фомоз Белая гниль Серая гниль Септориоз Ржавчина Фомопсис	Alternaria Phoma destructiva Sclerotinia sclerotiorum Botrytis cinerea Septoria helianthi Ell. & Kell. Puccinia helianthi Schwein. Diaporthehelianti Munt.Cvet & al.
Картофель	Фитофтороз Альтернариоз Ризоктониоз	Phytophthora infestans Alternaria Thanatephorus cucumeris
Свёкла сахарная	Церкоспороз Мучнистая роса Фомоз Рамуляриоз	Cercospora beticola Erysiphe communis Phoma destructiva Ramularia
Рапс яровой	Альтернариоз Фомоз Склеротиниоз	Alternaria Phoma destructiva Sclerotinia sclerotiorum
Лён	Пасмо Аскохитоз Ржавчина Мучнистая роса Антракноз	Septoria linicola Ascochyta linicola Melampsora lini Erysiphe communis Colletotrichum lini

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:

3.4. Рекомендуемая норма расхода и способ применения:

3.5. Рекомендуемый срок ожидания:

Культура	Вредный объект	Норма расхода препарата, л/га	Способ, время обработки, особенности применения	Срок ожидания (кратность обработок)
Подсолнечник	Альтернариоз, фомоз, белая гниль, серая гниль, септориоз, ржавчина, фомопсис	0,75 - 1,0 0,75-1,0 (А)	Опрыскивание в период вегетации. Расход рабочей жидкости 300 - 400 л/га наземно, 25 - 50 л/га авиаобработка	70(2)
Картофель	Фитофтороз, альтернариоз, ризоктониоз	1 - 1,3	Опрыскивание в период вегетации. Расход рабочей жидкости 200 - 400 л/га	14(3)
Сахарная свекла	Церкоспороз, мучнистая роса, фомоз, рамуляриоз	0,75 - 1,0	Опрыскивание в период вегетации. Расход рабочей жидкости 200 - 400 л/га	60(2)
Рапс яровой	Альтернариоз, фомоз, склеротиниоз	0,75 - 1,0	Опрыскивание в период вегетации. Расход рабочей жидкости 200 - 400 л/га	48(1)
Лен	Пасмо, аскохитоз, ржавчина, мучнистая роса, антракноз	0,5 - 1,0	Опрыскивание в период вегетации. Расход рабочей жидкости 200 - 400 л/га	48(2)

Сроки выхода людей на обработанные пестицидом площади для проведения механизированных работ – 3 дня.

4. Рекомендуемая норма расхода и способ применения:

См.п.3.3.

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

См.п.3.3.

6. Вид (механизм) действия на вредные организмы:

Азоксистробин ингибирует митохондриальное дыхание, блокируя транспорт электронов в цепи цитохромов *b* и *c*₁.

Дифеноконазол проникает в ткани растения, полностью ингибирует рост субкутикулярного мицелия, снижает уровень спороношения патогена. При обработке семенного материала проникает глубоко внутрь семян и способен распространяться по мере роста растений по всем органам.

7. Период защитного действия:

Обеспечивает долговременное защитное действие культурных растений.

8. Селективность:

Препарат обладает селективным действием по отношению к подсолнечнику, картофелю, сахарной свёкле, рапсу яровому и льну.

9. Скорость воздействия:

Сразу после обработки.

10. Совместимость с другими препаратами:

Препарат совместим в баковых смесях с различными фунгицидами и инсектицидами, но в каждом конкретном случае смешиваемые препараты рекомендуется проверить на совместимость.

11. Биологическая эффективность:

Данные будут представлены после проведения испытаний по биологической эффективности, осуществляемых ВИЗР.

12. Фитотоксичность, толерантность защищаемых культур:

Препарат не оказывает фитотоксического действия в рекомендуемых для применения дозах. Не оказывает вредного влияния на рост и развитие культурных растений.

13. Возможность возникновения резистентности:

Возможность возникновения резистентности очень мала.

14. Возможность варьирования культур в севообороте:

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

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

Азоксистробин показал высокую эффективность на многих культурах в разных странах, где они зарегистрированы и рекомендованы к применению.

16. Результаты определения остаточных количеств в других странах:

Остаточные количества азоксистробина изучены в динамике на различных культурах в разных странах.

17. Влияние препарата на полезную энтомофауну защищаемого агроценоза:

Не влияет.

С. Физико-химические свойства:

С1. Физико-химические свойства действующего вещества:

АЗОКСИСТРОБИН

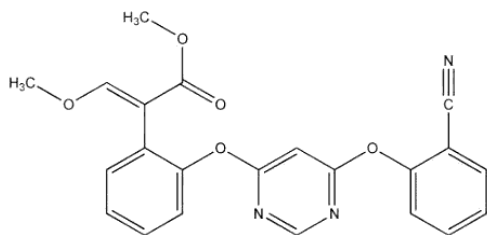
1. Действующее вещество (по ISO, IUPAK, N CAS):

ISO: азоксистробин;

IUPAC: Метил(Е)-2-{2-[6-(2-цианофенокси) пириимидин-4-илокси] фенил}-3-метоксиакрилат;

CAS RN: 131860-33-8

2. Структурная формула:



3. Эмпирическая формула:

C₂₂H₁₇N₃O₅

4. Молекулярная масса:

403,4 г/моль

5. Агрегатное состояние:

Твёрдое вещество

6. Цвет, запах:

Бесцветные кристаллы без запаха

7. Давление паров в мм рт. ст. при t 20⁰ и 40⁰С:

1,10*10⁻⁷ МПа (25⁰С)

8. Растворимость в воде:

6,7 мг/л (рН 7, 20⁰С)

При 20⁰С

мг/л	рН
6.7	5.2
6.7	7
5.9	9.2

9. Растворимость в органических растворителях в мг/л:

При 20⁰С:

Гексан	0,057
Октан-1-ол	1,4

метанол	20
Толуол	55
Ацетон	86
Этилацетат	130
Ацетонитрил	340
Дихлорметан	400

10. Коэффициент распределения *n*-октанол / вода:

При 20°C, pH 7 $K_{ow} = 3.16 \cdot 10^2$
 Log $K_{ow} = 2.5$

11. Температура плавления:

116°C

12. Температура кипения и замерзания:

Температура кипения 360°C
 Температура разложения 345°C

13. Температура вспышки и воспламенения:

Огнеопасность не высокая

14. Стабильность в водных растворах (pH 3-5, 7, 10) при *t*-20°C, в том числе при низких концентрациях (менее 1 мг/дм³):

При 25°C и pH 5-7 = стабилен
 При 50°C и pH 5-7 = стабилен
 При 50°C и pH 9 = 12.1 день
 При 60°C и pH 9 = 2.6 дня

15. Плотность:

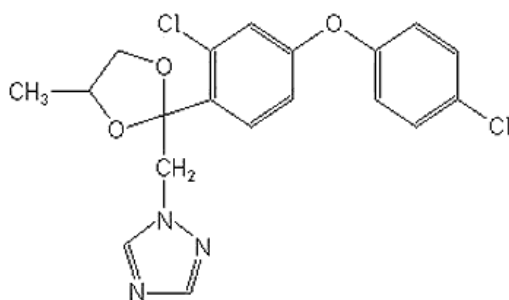
1,34 г/см³

ДИФЕНОКОНАЗОЛ

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

ISO: дифеноконазол;
 IUPAC: [цис, транс-3-хлор-4[4-метил-2-(1H-1,2,4-триазол-1-ил-метил)-1,3-диоксолан-2-ил-] фенил-4-хлорфенилэфир]
 CAS RN: 119446-68-3

2. Структурная формула:



3. Эмпирическая формула:

$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O_3$

4. Молекулярная масса:

406,26 г/моль

5. Агрегатное состояние:

Кристаллическое вещество

6. Цвет, запах:

Белые кристаллы без запаха

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

$3,33 \cdot 10^{-5}$ МПа (25°С)

8. Растворимость в воде:

15,0 мг/л (25°С)

9. Растворимость в органических растворителях в мг/л:

При 20°С:

Растворитель	Растворимость в мг/л
н-гексан	3400
этанол	330000
толуол	500000
ацетон	610000

10. Коэффициент распределения *n*-октанол / вода:

LogP: 4,36 при 20°С и pH7

11. Температура плавления:

82° – 83°С

12. Температура кипения и замерзания:

Температура кипения 101°C
Температура разложения 337°C

13. Температура вспышки и воспламенения:

Температура вспышки 285°C

14. Стабильность в водных растворах (рН 3-5, 7, 10) при t-20°C, в том числе при низких концентрациях (менее 1 мг/дм³):

Стабилен до 300°C.

15. Плотность:

1,37 г/см³

С1-1. Физико-химические свойства технического продукта
АЗОКСИСТРОБИН

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

См. сертификат анализа

2. Агрегатное состояние:

Порошок

3. Цвет, запах:

Порошок белого цвета, без характерного запаха

4. Температура плавления:

114-116°C

5. Температура вспышки и воспламенения:

Не воспламеняется, не способен к самовозгоранию.

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

1,25 г/см³ (25°C)

7. Термо- и фотостабильность:

Стабилен как минимум 2 года при температуре 15-25°C, и как минимум 14 дней при температуре 54°C.

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

Спектрофотометрический газо-жидкостная хроматография (GLC)
HPLC – метод (Высокоэффективная жидкостная хроматография)

ДИФЕНОКОНАЗОЛ

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

Данные будут представлены позже.

2. Агрегатное состояние:

Твердое, кристаллическое вещество (порошок)

3. Цвет, запах:

Белый порошок со слегка сладковатым запахом

4. Температура плавления:

78,6⁰C

5. Температура вспышки и воспламенения:

Температура вспышки 64⁰C

6. Плотность (в случае газообразного состояния вещества, плотность указать при t-θ⁰C и 760 мм рт. ст.):

1,40 г/см³ (20⁰C)

7. Термо- и фотостабильность:

Растворимость в органических растворителях в мг/л:

При 20⁰C:

Растворитель	Растворимость в г/л
Ацетон	>500
Дихлорметан	>500
Этилацетат	>500
Метанол	>500
Толуол	>500
Октанол	100
Гексан	3,0

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

GLS – метод (Газожидкостная хроматография)

С2. Физико-химические свойства препаративной формы:

1. Агрегатное состояние:

Жидкость (концентрат суспензии)

2. Цвет, запах:

Жидкость от белого до светло-серого цвета

3. Стабильность водной эмульсии или суспензии:

Стабильность 1%-ой (по препарату) водной суспензии не менее 80%

4. pH:

5,5-7,5 (1%-я водная эмульсия)

5. Содержание влаги (%):

Не требуется для данной препаративной формы (концентрат суспензии)

6. Вязкость:

Нет сведений.

7. Дисперсность:

Остаток на сите с сеткой, (%), не более:

№0045	0,1
№0090	отсутствие

8. Плотность:

1,084 г/см³ (20 °С)

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

Не требуется для данной препаративной формы (концентрат суспензии)

10. Смачиваемость:

Не требуется для данной препаративной формы (концентрат суспензии)

11. Температура вспышки:

Препарат не горюч (температура воспламенения > 100⁰С)

12. Температура кристаллизации, морозостойкость:

Охлаждение и хранение препарата при T < -8⁰С не вызывало изменений физико-химических свойств.

13. Летучесть:

Нет сведений.

14. Данные по слеживаемости:

Не требуется для данной препаративной формы (концентрат эмульсии)

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 не менее 2-х лет при температуре от 0⁰С до +30⁰С.

С3. Состав препарата:

Состав препарата представляет собой конфиденциальную информацию, являющуюся собственностью регистранта.

D. Токсиколого-гигиеническая характеристика:

D1. Токсикологическая характеристика действующего вещества (технический продукт):

АЗОКСИСТОБИН

1. Острая пероральная токсичность (мыши, крысы) - LD₅₀. порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):

Объект исследования:	Крысы линии Wistar (Ctrl: (WI) BR)
Пол и количество:	5 самцов и 5 самок
Путь поступления:	через зонд
Дозы :	0, 5000 мг/кг веса тела
Период поступления:	однократно
Период и ход исследования:	На 14 день после обработки мышей подвергли общему вскрытию. Одна самка умерла на 2-й день от несчастного случая и была заменена. У самки была избыточная водянистая жидкость в грудной полости, что соответствовало неверному введению тестируемого материала.
Клиническая картина:	Все крысы изначально потеряли вес, из-за введения дозы препарата натошак, но большинство из них набрали свой первоначальный вес к 8-му дню и продолжали набирать вес до конца исследования. Значимых клинических признаков, результатов вскрытия или изменений массы тела, связанных с обработкой, обнаружено не было. Смертельных случаев, связанных с лечением, так же не было.

LD ₅₀	>5000 мг/кг массы тела
Объект исследования:	Мыши CD-1
Пол и количество:	5 самцов и 5 самок
Путь поступления:	через зонд
Дозы :	0, 5000 мг/кг веса тела
Период поступления:	однократно
Период и ход исследования:	На 14 день после обработки мышей подвергли общему вскрытию. Все клинические признаки регрессировали к 6 дню исследования.
Клиническая картина:	Клинические наблюдения были ограничены легким пиломоторным рефлексом и незначительным недержанием мочи у некоторых мышей. Изменений в массе тела не обнаружено.
LD ₅₀	>5000 мг/кг массы тела
Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	орально
LD ₅₀ :	>5000 мг/кг

2. Острая кожная токсичность - LD₅₀:

Объект исследования:	Крысы линии Wistar (CrI: (WI) BR)
Пол и количество:	5 самцов и 5 самок
Путь поступления:	аппликация на выбритый участок кожи
Дозы:	2000 мг/кг веса тела
Экспозиция:	24 ч.
Период наблюдений:	14 дней, вес тела регистрировался с интервалом в течение всего исследования. Все крысы подвергались вскрытию при прекращении исследования.
Клиническая картина:	Во время исследования наблюдалось небольшое раздражение кожи (легкая эритема), но не было никаких значимых признаков системной токсичности. В начале исследования была замечена потеря веса, но к 6-му дню, крысы набрали выше своего первоначального веса. После вскрытия исследование не выявило каких-либо патологических эффектов, связанных с обработкой.
LD ₅₀ :	>2000 мг/кг
Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	аппликация на выбритую кожу
LD ₅₀ :	>2000 мг/кг веса тела

3. Острая ингаляционная токсичность - LC₅₀. Порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):

Объект исследования:	Крысы линии Wistar (Alpk: APfSD)
Пол и количество:	5 самцов и 5 самок
Путь поступления:	ингаляция дустом
Дозы:	0.1, 0.2, 0.5, 0.8 мг/кг веса тела

Экспозиция:	4 ч.
Период наблюдений:	14 дней, вес тела регистрировался с интервалом в течение всего исследования. Все крысы подвергались вскрытию при прекращении исследования.
Клиническая картина:	Смертность не наблюдалась при дозе 0,2 мг/кг веса тела. Смертность при дозе 0,5 мг/кг (один самец и одна самка), 0,8 мг/кг (один самец и три самки) и 1,0 мг/кг (три самца). У большинства крыс, подвергшихся воздействию азоксистробина при 0,5, 0,8 или 1,0 мг/кг, развивалось медленное глубокое дыхание, слуховую гипостезию и нарушения дыхания во время и до 4 дня после воздействия. Кроме того, у многих крыс была растопыренная походка и заторможенность рефлексов сразу после воздействия. У выживших крыс наблюдалось быстрое выздоровление, и все клинические признаки, связанные с обработкой, исчезли к 7-му дню. Вес тела был снижен у выживших крыс во всех группах после воздействия, но на 8-й день большинство крыс набирали вес и превышали его первоначальные значения. У всех крыс, которые погибли во время воздействия, были темно-красные или пятнистые легкие. Никаких других эффектов воздействия не наблюдалось.
LC50 самки:	0,698 мг/кг
самцы:	0,962 мг/кг
Объект исследования:	Крысы линии Wistar (Alpk: APfSD)
Пол и количество:	5 самцов и 5 самок
Путь поступления:	ингаляция дустом
Дозы:	> 3,7 мг / л
Экпозияция:	4 ч.
Период наблюдений:	14 дней, средняя измеренная концентрация составляла 4,7 мг/л. Средний аэродинамический размер частиц 14,7 мкм. Диапазон размеров частиц был слишком большим для изучения токсичности после ингаляции.
Клиническая картина:	Во время исследования смертность не наблюдалась. После ингаляции у некоторых крыс был мокрый мех, пиломоторный рефлекс и сгорбившаяся поза, которая регрессировала на 4-й день. Вес тела четырех самцов и четырех самок крыс увеличился к 8-му дню, и продолжали набирать вес до конца исследования. При общем вскрытии никаких других эффектов, связанных с обработкой, не наблюдалось
LC ₅₀ :	> 4,7 мг/л

4. Клинические проявления острой интоксикации:

Нет сведений.

5. Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки:

Объект исследования: кролики

Объект исследования:	Новозеландских белые кролики
Пол и количество:	6 самцов
Путь поступления:	Аппликация на выбритую кожу
Дозы:	0.5 г
Экспозиция:	4 ч.
Период наблюдений:	Обработанную область покрывали окклюзионной повязкой. Участок нанесения промывали после удаления повязки и кожное раздражение оценивали через 30-60 мин, а затем ежедневно в течение 7 дней.
Клиническая картина:	Очень незначительная эритема и отек присутствовали в течение трех дней после дозирования у одного кролика и в течение 1 часа у другого. Никаких других признаков раздражения не наблюдалось. Вывод: азоксистербин является незначительным дермальным раздражителем у кроликов при однократном применении в течение 4 часов. Средняя оценка эритемы и отека в течение первых 3 дней была рассчитана как 0,2 и 0,2 соответственно.
Индекс раздражения	0,2
Объект исследования:	Новозеландских белые кролики
Пол и количество:	6 самцов
Путь поступления:	введение в конъюнктивальный мешок глаза
Дозы:	0,1 мл
Экспозиция:	4 ч.
Период наблюдений:	Начальную реакцию оценивали сразу после обработки. Раздражение оценивали по методу Draize через 1-2 часа и 1, 2 и 3 дня после воздействия. Испытуемый материал вызывал легкую или умеренную эритему и легкий хемоз у всех кроликов в течение 1 ч, но эффекты пропадали в течение 48 ч после обработки.
Клиническая картина:	Дополнительные признаки раздражения включали легкие слизистые и твердые выделения и частичное кровоизлияние. Эти эффекты полностью регрессировали через 2 дня после введения дозы.
Объект исследования:	кролики
Путь поступления:	аппликации на выбритую кожу
Экспозиция:	4 часа
Клиническая картина:	Легкое раздражение. Основываясь на этих результатах, азоксистербин классифицировался как токсическая категория IV для острой токсичности для полости рта и раздражения кожи.

6. Замедленное нейротоксическое действие на курах:

Не требуется.

7. Подострая пероральная токсичность (кумулятивные свойства):

Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	орально (с кормом)

Период воздействия:	90 дней
Клиническая картина:	Уменьшение массы тела. При дозах в 4000 ppm наблюдалось снижение аппетита, а соответственно уменьшение потребления пищи, изменения в клинико-химических параметрах, увеличение веса печени и почек, гепатоцеллюлярная гиперплазия и увеличение лимфоузлов, а также уменьшение общего протеина в моче у самцов.
NOEL:	2000 ppm (221,0 мг/кг веса тела в день)

8. Подострая накожная токсичность:

Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	аппликации на выбритую кожу
Период воздействия:	21 день
Клиническая картина:	Низкая субхроническая токсичность
NOAEL:	>2000 мг/кг веса тела в день

9. Подострая ингаляционная токсичность:

Не требуется.

10. Сенсибилизирующее действие, иммуотоксичность:

Метод:	тест максимизации Магнуссона-Клигмана
Объект исследования:	морские свинки Dunkin-Hartley
Пол и количество:	10 самок в контрольной группе +10 самок в опытной группе
Путь поступления:	аппликация на выбритый участок кожи
Дозы :	10 %, 37%, 64%, 67%
Период поступления:	24 часа
Период и ход исследования:	В этом исследовании выбранные тестовые концентрации составляли 10% для внутрикожной инъекции, 64% для местного применения, 37% и 67% w/v. Реакции кожи на участках заражения наблюдались через 24 часа и через 48 часов после удаления пластыря.
Клиническая картина:	В исследовании не наблюдалось никаких смертельных исходов или клинических признаков токсичности. Отклик предварительно, подвергнутых воздействию препарата, морских свинок с 67% или 30% w/v препарата азоксистрибина в кукурузном масле вызывал светло-коричневое окрашивание в некоторых местах поражения, но это не вызвало подозрений на эритематозный ответ, который мог присутствовать. Не было никаких признаков кожных реакций у любых морских свинок на стадии инъекции или заражения. В исследовании, предназначенном для обеспечения положительного контроля, отклик ранее подвергнутых воздействию препарата морских свинок с разбавлением 10% ,40% -ного водного раствора формальдегида

Результаты:	вызывали чрезвычайную реакцию сенсибилизации кожи. азоксистробин не является кожным сенсибилизатором у морских свинок, что определяется методом максимизации
-------------	---

11. Хроническая токсичность (пороговые и неэффективные дозы):

Объект исследования:	Крысы (Alpk:APfSD)
Пол и количество:	26 самцов + 26 самок (основная группа) 6 самок + 6 самцов (второстепенная группа)
Путь поступления:	орально (с кормом)
Дозы:	0, 60, 300, 750, 1500 ppm
Период поступления:	104 недели
Результаты исследования:	Доза для самцов в основной группе была снижена до 750 ppm в течение второго года (снизилась выживаемость у самцов при 1500 ppm с 39 недели). Основная группа показала вздутие брюшной полости у самцов 1500 ppm с 17-й недели. Было снижение массы тела и потребления пищи у обоих полов при 1500 ppm. Повышенная заболеваемость при дозе 1500 ppm у самцов тотальной и частичной катарактами. Параметры гематологии и клинической биохимии были подвержены негативному воздействию у обоих полов при 1500 ppm. Вес почек снижался у обоих полов при 1500 ppm. Вес надпочечников уменьшался у самок при 1500 ppm. Макроскопические изменения наблюдались в общем желчном протоке и печени только у самцов, которые спонтанно умирали при 1500 ppm. Самки с 1500 ppm демонстрировали повышенную бледность поджелудочной железы и красных брыжеечных лимфатических узлов. Гистопатологические исследования 13 самцов при дозе 1500 ppm, умерших во время проведения опыта показали, вздутие общего желчного протока, из-за холангита, эпителиальной гиперплазии, эпителиальной язвы, утолщение стенки и отложения в полости у в 10/13 самцов наблюдалась билиарная гиперплазия в печени. Вскрытие самок, выживших до прекращения опыта, показало увеличенную кисту гипофиза и заполненные кровью пазухи внутри брыжеечного лимфатического узла при 1500 ppm. Никакого побочного эффекта выявлено не было.
NOEL	300 ppm
LOEL самцы	750 ppm
LOEL самки	1500 ppm

Объект исследования:	Мыши (C57BL/10JfAP/Alpk)
Пол и количество:	50 самцов + 50 самок (основная группа) 5 самцов + 5 самок (контрольная группа)
Путь поступления:	орально (с кормом)

Дозы:	0, 50, 300, 2000 ppm (равный 0, 6.2, 37.5, 272,4 и 0, 8.5, 51.3, 363.3 мг/кг массы тела в день для самцов и самок соответственно)
Период поступления:	104 недели
Ход и результаты исследования:	<p>Дополнительные группы из пяти самцов и пяти самок использовались в качестве контроля. Мышей ежедневно проверяли на смертность и заболеваемость. Изменения в клиническом состоянии или поведении регистрировались ежедневно. Вес тела измерялся еженедельно в течение первых 12 недель, затем каждые 2 недели и при завершении опыта. Потребление пищи измерялось еженедельно в течение первых 12 недель, затем каждые 4 недели после до завершения опыта. Забор крови у 11 самок и 11 самцов проводился в течение 53, 79 недель. Дифференциальные подсчеты лейкоцитов и морфология эритроцитов выполнялись на мышах в контрольной группе и у мышей при 2000 ppm. Клиническая биохимия и анализ мочи не проводились. Все мыши, которые умерли, и те, которые были умерщвлены по графику, подвергались тщательной патологической экспертизе, а отдельные органы были взвешены (надпочечники, мозг, почки, печень и яички/яичники). Ткани отбирались для гистологического обследования.</p> <p>Никаких эффектов, указывающих на смертность, клинические признаки, гематологию или микроскопическую патологию, не наблюдалось. Средний вес тела самцов при 2000 ppm были значительно ($p \leq 0,01$) ниже (5-12%), чем у мышей в контрольной группе со 2ой недели и до конца исследования. Конечные веса тел самцов при максимальной дозе были 94% от контролей. Вес тела самцов при 300 ppm также был статистически значимо ниже по сравнению с контрольными в течение 2, 3, 35 и 61-83 недель; однако конечные веса тела (101% мышей в контрольной группе). Никаких различий в весах тела не обнаружилось у самцов с дозой 50 ppm по сравнению с мышами в контрольной группе. На третьей неделе и до конца исследования самки при 2000 ppm ($p \leq 0,01$ только на 8 неделе, $p \leq 0,05$) имели более низкие средние массы тела (2-7%) по сравнению с контрольными. Конечные веса тел самок при максимальной дозе составляли 93% от веса в контрольной группе. Несмотря на то, что потребление пищи было одинаковым в обработанных и контрольных группах, общее потребление продуктов питания было значительно ($p \leq 0,01$) ниже при максимальной дозе в течение недель 1-12.</p>

NOEL самцы	300 ppm, что равнялось 37,5 мг/кг массы тела
NOEL самки	300 ppm что равнялось 51,3 мг/кг массы тела
LOEL самцы	2000 ppm, что равнялось 272,4 мг/кг массы тела в день
LOEL самцы	2000 ppm что равнялось 363.3 мг/кг массы тела в день

12. Онкогенность:

Объект исследования:	Мыши (C57BL/10JfAP/Alpk)
Пол и количество:	26 самцов + 26 самок (основная группа)
Путь поступления:	орально (с кормом)
Дозы :	0, 50, 300, 2000 ppm
Период поступления:	2 года
Результаты исследования:	Снизился вес тела (6-13%) у обоих полов при 2000 ppm. При прекращении было статистически значимое снижение среднего значения клеток гемоглобина у самцов при 2000 ppm. Растяжение двенадцатиперстной кишки было увеличено у обоих полов при 2000 ppm. Растяжение толстой кишки было обнаружено у самок при дозе 2000 ppm. Наблюдалось увеличение выделений из глаза у самок при дозе > 300 ppm. Никаких побочных эффектов.
NOEL	300 ppm
Объект исследования:	Крысы (Alpk:APfSD)
Пол и количество:	26 самцов + 26 самок (основная группа) 6 самок + 6 самцов (второстепенная группа)
Путь поступления:	орально (с кормом)
Дозы:	0, 60, 300, 1500 ppm
Период поступления:	104 недели
Ход и результаты исследования:	Дополнительные группы из пяти самцов и пяти самок использовались в качестве контроля. Мышей ежедневно проверяли на смертность и заболеваемость. Изменения в клиническом состоянии или поведении регистрировались ежедневно. Вес тела измерялся еженедельно в течение первых 12 недель, затем каждые 2 недели и при завершении опыта. Потребление пищи измерялось еженедельно в течение первых 12 недель, затем каждые 4 недели после до завершения опыта. Забор крови у 11 самок и 11 самцов проводился в течение 53, 79 недель. Дифференциальные подсчеты лейкоцитов и морфология эритроцитов выполнялись на мышах в контрольной группе и у мышей при 2000 ppm. Никаких эффектов, указывающих на смертность, клинические признаки, гематологию или микроскопическую патологию, не наблюдалось. В этом исследовании не было доказательств канцерогенной активности. Среди самцов крыс

	обнаружилось уменьшение частоты доброкачественных фиброаденомов молочной железы значительное с повышением испытуемой дозы: 10 из 52, 3 из 52, 2 из 52 ($p \leq 0,05$) для доз 60, 300 и 1500 ppm, соответственно. И 1 из 52 ($p \leq 0,01$) для контроля.
NOEL самцы	300 ppm, (18,2 мг/кг массы тела в день)
NOEL самки	300 ppm (22.3 мг/кг массы тела в день)
LOAEL самцы	750 ppm, самая высокая доза (34,0 мг/кг массы тела в день)
LOAEL самки	750 ppm (117 мг/кг массы тела в день)

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

Объект исследования:	крысы (линия Вистар)
Путь поступления:	орально (при скармливании)
Период воздействия:	6-15 дни беременности
Клиническая картина:	Никаких неблагоприятных эффектов у крыс на число, выживаемость и рост плодов внутриутробно обнаружено не было. Азоксистробин не вызывал токсических эффектов у крыс или кроликов, вплоть до уровней доз, которые, как было показано, были токсичными для матери.
NOEL (для материнских особей):	300 ppm (32 мг/кг веса тела/день)
Объект исследования:	Крысы Alpk:APfSD
Пол и количество:	26 самок
Путь поступления:	через зонд
Период поступления:	7 и 16 день беременности
Дозы:	0, 25, 100, 300 мг/кг веса тела в день (1мл/100г веса тела)
Растворитель:	кукурузное масло
Ход исследования:	Все крысы наблюдались ежедневно для наблюдения клинических признаков токсичности и смертности. Масса материнского тела регистрировалась в 1, 4, 7-16, 19 и 22 дни беременности. На 22-й день беременности все выжившие особи были умерщвлены и подвержены вскрытию. Все плоды были так же взвешены, исследовались на наличие внешних аномалий развития. Каждый плод исследовали висцерально путем вскрытия. Затем плоды отбирали и фиксировали в 70% промышленных метилированных спиртных растворах. Примерно через 24 часа мозг исследовали на макроскопические аномалии, а тела окрашивали Ализарином Красным S для оценки скелета.
Результаты исследования:	Достигнутые концентрации были в пределах 4% от номинальных значений. Три крысы при дозе 300 мг/кг массы тела в день были найдены

мертвыми после приема двух суточных доз, а одна крыса была убита при смерти. Тяжелые признаки токсичности наблюдались у еще 12 крыс. Дозирование оставшихся крыс в этой группе было приостановлено. Этим крысам удалось восстановиться и продолжить до запланированного завершения. Остальные 12 крыс не подверглись обработке самой высокой дозой. В этой варианте не было проведено оценки токсичности развития. Вскрытие крысы при максимальной дозе, обнаруженной мертвой, выявило красные области и тонкие стенки желудка и толстой кишки, возможно связано с местным раздражением, вызванным введением азоксистрибина через желудочный зонд. При дозе 100 мг/кг уменьшение массы тела (<2%, $p < 0,05$). Клинические признаки во время дозирования включали диарею (42%), недержание мочи (17%) и слюнотечение между 9 и 16 днями (71%). При 25 мг/кг слюноотделение наблюдалось у 29% крыс в период между 11 и 16 днями. В концепции не наблюдалось значительных неблагоприятных эффектов развития.

NOEL (материнская)	Не установлено
LOEL (материнская)	25 мг/кг
NOEL (для потомства)	100 мг/кг
LOEL (для потомства)	100 мг/кг

14. Репродуктивная токсичность по методу двух поколений и гонадотоксичность:

Объект исследования:	крысы Alpk: APfSD (Wistar)
Пол и количество:	26 самцов + 26 самок (основная группа)
Путь поступления:	орально (с кормом)
Дозы :	0, 60, 300, 1500 ppm (0, 6.4, 32.3, 165.4 мг/кг веса тела для самцов и 0, 6.8, 33.8 и 175.0 мг/кг веса тела в день для самок)
Период поступления:	29 дней
Результаты и ход исследования:	<p>Все крысы спаривались с соотношением 1: 1. Все крысы подвергали постоянному воздействию диет, содержащих тестируемый материал, в течение всего исследования. Крыс ежедневно проверяли на предмет клинических наблюдений, смертности и заболеваемости. Физические осмотры проводились еженедельно. Вес тела регистрировался еженедельно во время спаривания. Самок взвешивали на 1, 8, 15 и 22 день беременности и на 1, 5, 11, 16, 22 и 29 дни лактации.</p> <p>Клинических признаков токсичности или увеличения смертности связанных с обработкой препаратом не было для всех вариантов. По одному самцу из групп F0 и F1 с 1500 ppm были умерщвлены в умеренном состоянии, обнаружено</p>

расширение общего желчного протока, связанного с обработкой препаратом. При 1500 ppm системная токсичность у взрослых F0 и F1 (самцов и самок) проявлялась в виде уменьшенного веса (3-12%, $p \leq 0,01$ или $0,05$) и потребления пищи (5-14%, $p \leq 0,05$ или $0,01$). Клинические признаки токсичности, связанные с лечением, не наблюдались у потомков любого поколения. Ни один из репродуктивных параметров не был затронут ни в одной из тестируемых дозах.

NOEL системная	300 ppm
LOAEL	1500 ppm, что равнялось 165,4 мг/кг массы тела в день
NOAEL для потомства	300 ppm, что равнялось 32,3 мг/кг массы тела в день
NOAEL репродуктивная	≥ 1500 ppm, равный $\geq 165,4$ мг/кг массы тела в день

15. Мутагенность:

Тест: генных мутаций Эймса (с метаболической активацией и без активации)

Бактерии: *Salmonella typhimurium*, штаммы TA-98, TA -100, TA -1537 и TA -1535, TA-1538,

Система активации: S9 из пульпы печени самцов, индуцирована полихлорированием (Aroclor 1254)

Концентрации: 20, 100, 500, 2500 мкг/чашку

Результат: «негативный» с метаболической активацией и без активации

Тест: цитогенетический тест *in vitro* в культуре лимфоцитов периферической крови человека (хромосомные aberrации структурные и численные)

Растворитель: ацетон

Дозы: 50, 79, 125 мкг/мл (максимальная концентрация лимитирована растворимостью тестируемого вещества)

Исследование: 100 метафаз для каждой дозы были проанализированы в вариантах с и без метаболической активации (фенобарбитал и бетанафтафлавон – индуцирована S9 микст из печени крыс)

Результат теста: негативный (не обладает мутагенным действием)

Никаких хромосомных aberrаций и хромосомного обмена не было зафиксировано во всех опытных группах. Не обнаружено статистически достоверных отличий между образцами опытных групп и контролем. Зафиксированы достоверные отличия между группами позитивного и негативного контроля.

Тест: цитогенетический микроядерный тест *in vivo* в клетках костного мозга мышей

Объект исследования: мыши (линия NMRI)

Дозы: 0, 1000, 2000, 4000 мг/кг веса тела, объем инъекции – 10 мл/кг веса тела

Позитивный контроль: 50 мг/кг циклофосфамид

Исследование: образцы костного мозга были отобраны у особей, умерщвленных через 24, 48 и 72 часа после применения азоксистрибина и 1000 полихроматических эритроцитов каждой особи были проанализированы на наличие микроядер

Результат теста: негативный (не обладает мутагенным кластогенным действием)

Азоксистрибин дал смешанные ответы в комплексе анализов на предмет генотоксичности.

Отрицательные результаты были получены в тесте Эймса и испытаниях для незапланированного синтеза ДНК (UDS) и для образования микроядер в *in vivo*. Азоксистробин дал слабый положительный ответ в двух исследованиях в клетках млекопитающих (клетки лимфомы мыши и лимфоциты человека). Последние данные свидетельствуют о том, что азоксистробин обладает кластогенным потенциалом *in vitro*, поскольку увеличение количества мелких колоний в клеточном анализе мышинной лимфомы считается показателем аберраций хромосом, а не точечных мутаций. Тем не менее, азоксистробин показал отрицательные результаты в анализах хромосомного повреждения (то есть кластогенности) *in vivo* и общего повреждения ДНК при высоких дозах 2000 мг/кг массы тела и выше. Поэтому кластогенные эффекты, наблюдаемые *in vitro*, не выражены у животного в целом. Кроме того, долгосрочные исследования не показали никаких доказательств канцерогенности у мышей или крыс. Исходя из общей массы доказательств, азоксистробин вряд ли будет генотоксичным.

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

Смесь ICIA5504 (азоксистробин, CTL#Y06654/009, чистота 99,0%) меченая радиоактивным изотопом [¹⁴C]-пиримидинил была дана перорально через зонд 6 крысам APfSD в дозе 1 мг/кг. Экскреция была быстрой и практически завершена к 7-му дню. Процентная доля дозы, выводимой через кал в течение 7 дней, составляла 83,2% (самцы) и 72,6% (самки). Для мочи проценты составляли 10,2% и 17,9% для самцов и самок соответственно. Как для фекалий, так и для мочи большая часть меченой смеси была выведена из организма в течение первых 48 часов. Менее 0,6% меченого препарата выделялось в выдыхаемом воздухе. Уровни, сохраненные в почках, были 0,027 и 0,023 мкг экв/г для самцов и самок соответственно, а в печени - 0,009 мкг экв/г для обоих полов; ткани и кости сохраняют менее 0,4% вводимой дозы. Концентрация для обоих полов в крови составляла 0,004 мкг экв/г, а в плазме - 0,002 мкг экв/г. Все остальные концентрации в тканях были меньше, чем в крови. Приемлемо.

Азоксистробин (CTL#Y06654/009, чистота 99,0%) и радиомеченый пиримидинил-[¹⁴C]-ICIA5504 (CTL#Y06654/012, чистота > 99%), присутствующие в моче, фекалии и желчи из клеток желчного протока APdSD у 6 крыс, а также в моче и фекалиях, полученных из предыдущих исследований метаболизма (DPR # 52100-026: 146820, 146822, 146823), были охарактеризованы масс-спектроскопией, tandemной масс-спектроскопией и NMR - спектроскопией. По меньшей мере 15 метаболитов были получены после перорального воздействия тестируемого соединения, причем самки вырабатывали больше типов, чем самцы. Поглощение оказалось количественным при 1 мг/кг и около 70% было абсорбировано при 100 мг/кг. Были идентифицированы метаболические пути: гидролиз метоксикислоты с последующим конъюгацией глюкуроновой кислоты, а также сопряжение глутатиона цианофенильного кольца, приводящее к образованию меркаптуровой кислоты. Был идентифицирован другой путь, включающий гидроксирование положения 8 и 10 на цианофенильном кольце с последующим конъюгацией глюкуроновой кислоты; было идентифицировано несколько других незначительных путей. Резюме: после перорального введения экскреция протекает быстро и через 48 часов из организма выделяется 96% радиоактивной дозы. В фекалиях обнаружено от 73% до 89% зарегистрированной радиоактивности, тогда как в моче появляется от 9% до 18% радиоактивности. Менее 0,6% радиоактивной метки выделяется в выдыхаемом воздухе. Не было доказательств накопления после нескольких пероральных доз.

17. Стойкость и метаболизм в объектах окружающей среды, в том числе, в сельскохозяйственных растениях (T₅₀ и T₉₀):

Метаболизм в растениях:

Данные, полученные в результате исследований, проводимых на таких культурах, как пшеница, виноград, арахис и хлопок, показывают качественную схожесть метаболизма азоксистробина у этих культур. Исследования показали, что значительная часть радиоактивного меченого изотопа [^{14}C] была обнаружена в таких соединениях, как сахара, крахмал, жирные кислоты и аминокислоты, что происходит за счёт минерализации азоксистробина в почвах и последующего включения $^{14}\text{CO}_2$ в фотосинтез.

Метаболизм в почве:

В почвенных лабораторных термостатах в аэробных условиях без света азоксистробин проявляет умеренную и высокую стойкость, образуя только один ($> 10\%$ применяемый радиоактивный (AR)) метаболит почвы, называемый R234886. Тем не менее был установлен разрыв в данных для детальной количественной оценки группы неопознанных, незначительных продуктов трансформации, обнаруженных образце почвы, для уточнения того, содержит ли эта группа какой-либо метаболит, который приведет к дальнейшим оценкам загрязнения подземных вод. Скорость минерализации до двуокиси углерода варьировалась от 1,8 до 27% AR через 120 дней, в зависимости от почвы и используемого положения радиоактивной метки. Образование неэкстремационных остатков было сорбенотом, составляющим 6,2-24,5% AR после 120 дней. В анаэробных условиях азоксистробин демонстрирует сходную схему деградации, как в аэробных условиях, не образуя новых метаболитов. Однако в исследовании по фотолизу в почве два метаболита R401553 и R402173 достигли 5% AR и были сформированы в двух последовательных временных точках. Как фотолитические метаболиты, так и метаболит R234886 были обнаружены в некоторых полевых испытаниях на значительных уровнях ($> 10\%$). Метаболит R401553 бы в незначительном количестве, но увеличивался в конце исследования в одном варианте почвы в лаборатории. Метаболит R401553 и R402173 проявляли низкую стойкость. Метаболит R234886 может рассматриваться как проявляющий умеренную и высокую стойкость в почве на основе полного набора данных, учитывая однофазное (SFO) или двухфазное разложение. Что касается кинетики и конечных точек деградации, которые будут использоваться при дальнейшей оценке этого метаболита, то была проведена обширная экспертная оценка.

Азоксистробин подвержен фотодегградации ($T_{50} = 11$ дней) в наземных средах.

Метаболизм в воде:

Скорость гидролиза азоксистробина меченого радиоактивным изотопом [^{14}C] была установлена при 25°C и 50°C в буферных водных растворах при pH 5, 7 и 9 в стерильных условиях в темноте в течение 31 дня. При 25°C для любого pH значительного гидролиза не наблюдалось ($<10\%$). При 50°C при pH 5 и 7 также изменений никаких не происходило, при pH 9 анализы показали значительный гидролиз ($DT_{50}=12,56$ дней). Исходя из этих данных, можно констатировать следующее, что в реальных условиях гидролиз азоксистробина не значителен.

Изучение водного фотолиза азоксистробина меченого радиоактивными изотопом [^{14}C] происходило при 25°C в буферных водных растворах при pH7 в стерильных условиях в течение примерно 30 дней с использованием искусственного источника света. Период полураспада варьировался в диапазоне от 11 до 17 дней, в условиях имитации летнего солнечного света Флориды (12-18 дней – летний солнечный свет 50°с.ш.). Азоксистробин присутствовал во всех образцах, как основной компонент, и составлял 26% от применяемой дозы радиоактивного меченого изотопа [^{14}C] в финальных интервалах выборки. И только один метаболит - Z-изомер – присутствовал уровнем выше 10% по вносимому радиоактивному меченому изотопу [^{14}C].

Дегградация в системе осадок/вода была изучена в двух природных системах в лабораторных условиях в темноте при 20°C в течение 152 дней. На протяжении инкубационного периода большая часть радиоактивного меченого изотопа [^{14}C] (44-75%

от применяемой) была найдена в осадочном слое. В воде азоксистробин быстро рассеивался с периодом полураспада меньше, чем 7 дней. После 152 дней нативное соединение азоксистробина было представлено на 47-61% по радиоактивному меченому изотопу [^{14}C] в водно-осадочной системе. (Е)-2-{2-[6-(2-цианофенокси) пиримидин-4-илокси]фенил}-3-метоксиакриловый кислота – это основной метаболит, который составил 20% по радиоактивному меченому изотопу [^{14}C] через 152 дня инкубации, в том время как до 6% от внесённого радиоактивного меченого изотопа [^{14}C] было минерализовано до CO_2 . Азоксистробин быстро адсорбируется в осадке и впоследствии деградирует.

Метаболизм в воздухе:

Не обладает летучестью. Величина давления паров при 25°C составляет $1,10 \cdot 10^{-7}$ МПа; константа закона Генри при 25°C – $7,40 \cdot 10^{-9}$ Па*м³/моль, константа закона Генри при 20°C – $2,72 \cdot 10^{-12}$.

18. Лимитирующий показатель вредного действия:

Общетоксический эффект.

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

0,02 мг/кг массы тела человека

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

Азоксистробин:

ДСД, мг/кг массы тела человека	0,02
ОДК в почве, мг/кг	0,4
ПДК в воде водоемов*, мг/дм ³	0,01 (общ.)
ПДК в воздухе рабочей зоны при применении, мг/м ³	1,0 (а.)
ПДК в атмосферном воздухе, мг/м ³	0,02 (м.р)
МДУ в продукции, мг/кг	
Подсолнечник (семена, масло)	0,5
Картофель	1,0
Сахарная свекла	1,0
Рапс (зерно, масло)	0,5

* - в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования,

(а.)-аэрозоль,

(общ.) – общесанитарный,

(м.р.) – максимально-разовая концентрация.

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

➤ МУК 4.1.1213-03 Определение остаточных количеств Азоксистробина (ICI A 5504) и его геометрического изомера (R-230310) в воде, почве, в плодах огурцов, томатов, ягодах винограда, в зерне и соломе зерновых колосовых культур методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

➤ МУК 4.1.-18 Определение остаточных количеств азоксистробина и его геометрического изомера в ботве и корнеплодах сахарной свеклы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

➤ МУК 4.1.2688-10 Определение остаточных количеств Азоксистробина в зеленой

массе, семенах и масле рапса методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
➤ МУК 4.1.1214-03 Измерение остаточных количеств Азоксистробина (ICI A 5504) и его геометрического изомера (R-230310) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

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

III класс опасности (азоксистробин) – умеренно опасное соединение

ДИФЕНОКОНАЗОЛ

1. Острая пероральная токсичность (мыши, крысы) - LD₅₀. порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):

Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	орально
LD ₅₀ :	1453 мг/кг

Объект исследования:	мыши
Путь поступления:	орально
LD ₅₀ :	>2000 мг/кг

2. Острая кожная токсичность - LD₅₀:

Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	аппликация на выбритую кожу
Экспозиция:	24 часа
LD ₅₀ :	>2010 мг/кг веса тела

3. Острая ингаляционная токсичность - LC₅₀. Порог острого действия (для препаратов, производящихся на территории России):

Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	ингаляция в течение 4-х часов дустом
LD ₅₀ :	3,3 мг/л

4. Клинические проявления острой интоксикации:

Нет сведений.

5. Раздражающее действие на кожу и слизистые оболочки:

Объект исследования:	кролики
Путь поступления:	аппликации на выбритую кожу
Экспозиция:	4 часа
Растворитель:	полиэтиленгликоль
Клиническая картина:	отсутствие раздражающего действия

Объект исследования:	кролики
Путь поступления:	введение в конъюнктивальный мешок глаза на период 24 часа
Период воздействия:	однократно

Клиническая картина: отсутствие раздражающего действия

6. Замедленное нейротоксическое действие на курах:

Не требуется.

7. Подострая пероральная токсичность (кумулятивные свойства):

Объект исследования:	собаки
Путь поступления:	орально (с кормом)
Период поступления:	26 недель
Клиническая картина:	Увеличение массы тела и увеличение веса печени. Была выявлена катаракта при применении высоких доз препарата ≥ 3000 ppm (96,6 мг/кг веса тела в день) в течение 6 месяцев. Однако признаков катаракты не было выявлено во втором исследовании на собаках при применении в дозах с концентрацией дифеноконазола 1500 ppm (51,2 мг/кг веса тела в день) в течение 1 года. Также наблюдалась повышенная активность щелочной фосфотазы. В крови уменьшалась концентрация протеина при дозах 6000 ppm (157,8 мг/кг веса тела в день). Также при высоких дозах примерно у 20% самок уменьшалось количество эритроцитов. В течение 12 месяцев, у собак снижалась масса тела при 100 ppm (3,6 мг/кг веса тела в сутки).
NOEL:	1000 ppm (31,3 мг/кг веса тела в день)

Объект исследования:	крысы
Путь поступления:	орально (с кормом)
Период воздействия:	90 дней
Клиническая картина:	увеличение частоты возникновения центро-лобулярной гепатоцеллюлярной гипертрофии
NOEL:	200 ppm (17 мг/кг веса тела в день)

8. Подострая накожная токсичность:

Объект исследования:	Кролики (New Zealand White)
Путь поступления:	аппликации на выбритую кожу
Период воздействия:	21 день
Дозы:	10, 100 и 1000 мг/кг/день
Клиническая картина:	Минимальная центрилобулярная гепатоцеллюлярная гипертрофия, гипертрофия фолликулярных клеток щитовидной железы и поражение кожи от минимального до умеренного.
LOAEL:	100 мг/кг веса тела в день
NOAEL:	10 г/кг веса тела в день

9. Подострая ингаляционная токсичность:

Не требуется.

10. Сенсibilизирующее действие, иммуотоксичность:

Метод исследования: тест Бюхлера
Объект исследования: морские свинки
Путь поступления:
Индукцирующая доза: 6-ти часовые повторяющиеся аппликации на выбритую кожу в 1, 8 и 15 день исследования
Клиническая картина: Дифеноконазол не обладает сенсibilизирующим действием

11. Хроническая токсичность (пороговые и неэффективные дозы):

Объект исследования: мыши (линия NMRI)
Путь поступления: орально (с кормом)
Период воздействия: 18 месяцев
NOEL: 30 ppm (4,7 мг/кг веса тела в день)
LOEL: 300 ppm (46,3 мг/кг веса тела в день)

Объект исследования: мыши (линия NMRI)
Путь поступления: орально (с кормом)
Период воздействия: 24 месяца
NOEL: 20 ppm (1,0 мг/кг веса тела в день)
LOEL: 500 ppm (24 мг/кг веса тела в день)

12. Онкогенность:

Объект исследования: мыши
Путь поступления: орально (с кормом)
Период воздействия: 18 месяцев
NOAEL: 300 ppm (46,3 мг/кг веса тела в день)
LOAEL: 2500 ppm (423 мг/кг веса тела в день)

Объект исследования: крысы
Путь поступления: орально (с кормом)
Период воздействия: 24 месяца
NOAEL: 2500 ppm (124 мг/кг веса тела в день)

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

Объект исследования: крысы
Путь поступления: орально (при скормливании)
Клиническая картина: У материнских особей выявлено снижение массы тела и избыточное слюноотделение.
У плодов скелетные аномалии.
NOEL (для материнских особей): 20 мг/кг веса тела/день
NOEL (эмбриотоксичность): 100 /кг веса тела/день

14. Репродуктивная токсичность по методу двух поколений и гонадотоксичность:

Объект исследования: крысы
NOAEL (для родителей) 250 ppm (11,5 мг/кг веса тела в день)

LOAEL (для родителей) 2500 ppm (122,7 мг/кг веса тела в день)
 NOAEL (репродуктивная) 2500 ppm (132,1 мг/кг веса тела/ день)
 NOAEL (для потомства) 250 ppm (14,1 мг/кг веса тела в день)
 LOAEL (для потомства) 2500 ppm (158 мг/кг веса тела в день)
 NOAEL (репродуктивная токсичность) 2500 ppm (132,1 мг/кг веса тела в день)

15. Мутагенность:

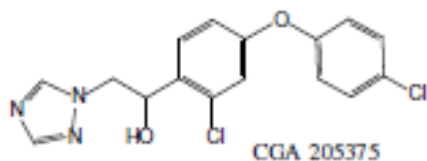
Тест: генных мутаций Эймса (с метаболической активацией и без активации)
 Бактерии: *Salmonella typhimurium*, штаммы TA-98, TA -100, TA -1537 и TA -1535, TA-1538,
 Система активации: S9 из пульпы печени самцов, индуцирована полихлорированием (Aroclor 1254)
 Концентрации: 20, 100, 500, 2500 мкг/чашку
 Результат: «негативный» с метаболической активацией и без активации

Тест: цитогенетический тест *in vitro* в культуре лимфоцитов периферической крови человека (хромосомные aberrации структурные и численные)
 Растворитель: ацетон
 Дозы: 50, 79, 125 мкг/мл (максимальная концентрация лимитирована растворимостью тестируемого вещества)
 Исследование: 100 метафаз для каждой дозы были проанализированы в вариантах с и без метаболической активации (фенобарбитал и бетанафтафлавон – индуцирована S9 микст из печени крыс)
 Результат теста: негативный (не обладает мутагенным действием)

Тест: цитогенетический микроядерный тест *in vivo* в клетках костного мозга мышей
 Объект исследования: мыши (линия NMRI)
 Дозы: 0, 1000, 2000, 4000 мг/кг веса тела, объем инъекции – 10 мл/кг веса тела
 Позитивный контроль: 50 мг/кг циклофосфамид
 Исследование: образцы костного мозга были отобраны у особей, умерщвленных через 24, 48 и 72 часа после применения дифеноконазола и 1000 полихроматических эритроцитов каждой особи были проанализированы на наличие микроядер
 Результат теста: негативный (не обладает мутагенным кластогенным действием)

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

Дифеноконазол быстро метаболизируется, на первом этапе до 1-[2-хлор-4-(4-хлорфенокси)-фенил]-2-(1,2,4-триазол)-1-илэтанола (CGA 205375) и затем происходит отщепление триазольной части от хлорфеноксифениловой части. Конъюгаты образуются из гидроксильных метаболитов. Уровни TRR выше в печени, чем в других тканях. Большая часть TRR быстро выводится из организма.



Нативный дифеноконазол имеет тенденцию к растворению в жире, однако, он побочный компонент в осадках. Главным компонентом в продуктах животноводства является CGA

205375, который также жирорастворим, поскольку его концентрация в жире приблизительно в 3 раза выше, чем в мышцах. Однако распределение в жире не настолько велико по сравнению с теми концентрациями, которые обнаруживались в почках и в печени (например, в печени в 6-8 раз выше, чем в жире).

В исследовании крысам перорально вводили меченый радиоактивным изотопом [^{14}C] дифеноконазол, который впоследствии легко абсорбировался с последующим метаболизмом и выведением. Основные метаболиты, которые были идентифицированы в экскрементах: CGA 205375, 1,2,4-триазол, 2-хлор-4-(4-хлорфенокси) бензойная кислота, 2-хлор-4-(4-хлорфенокси)-фенилгидроксиуксусная кислота, гидроксилированный дифеноконазол и гидроксилированный CGA 205375. Сульфатные конъюгаты гидроксилированных метаболитов были найдены в моче.

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

Метаболизм в растениях:

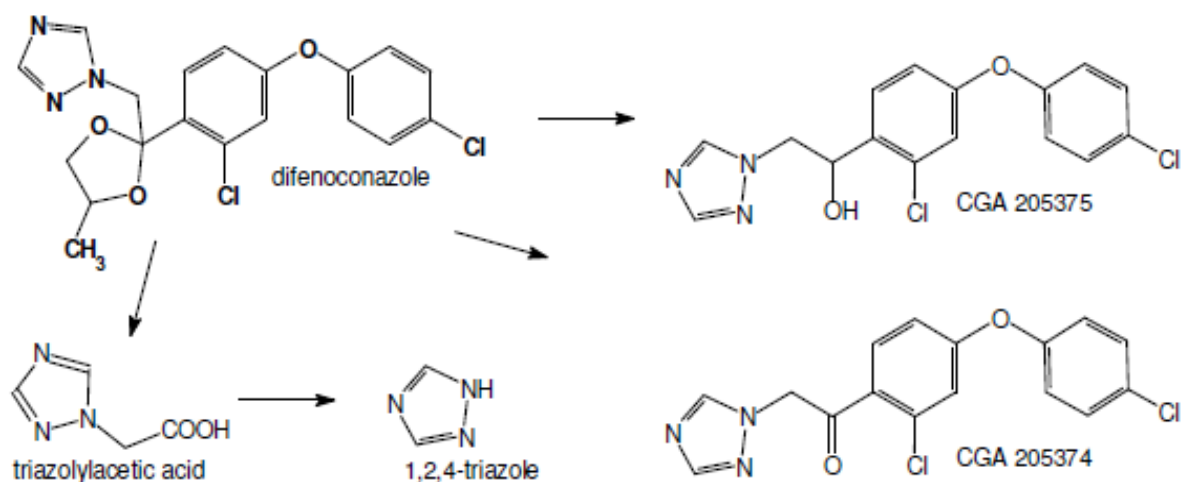
Дифеноконазол обычно медленно абсорбируется и метаболизируется. В большинстве случаев, особенно для части растений, непосредственно подвергнутых обработке препаратом, нативный дифеноконазол являлся доминирующим компонентом в осадке. Для другой части растений, которые не были обработаны препаратом, в большей степени содержались остатки подвижного водорастворимого метаболита такого, как триазилилаланин.

У растений образуются отличные от животных метаболиты дифеноконазола: триазилилаланин (2-амино-3-(1,2,4) триазол)-1-илпропионовая кислота), триазилилуксусная кислота (1,2,4-триазол-1-ил-уксусная кислота) и триазилил-молочная кислота (1,2,4-триазол-1-ил-молочной кислоты).

Метаболизм в почве:

В лаборатории в аэробных условиях на почвах, в которые вносили дифеноконазол по меченому изотопу [^{14}C], было установлено, что его деградация зависит от свойств почвы, температуры, влажности и вносимых доз. По полученным данным следует, что период полураспада при 20°C варьируется от 63 до 700 дней ($n=12$), а в среднем составляет 181 день. После 220-300 дней минерализованные и нерастворимые остатки (20-54% от внесённой дозы) были основными накопителями радиоактивного изотопа [^{14}C]. Степень минерализации была различной для фенилов и триазолов, например, 0,8-4,6% для триазола и 3,4-33% для фенила.

CGA 205375 и 1,2,4-триазол были определены, как почвенные метаболиты. Метаболит CGA 205375 последовательно достигал максимума (выраженный как для нативной формы дифеноконазола) 5-10% и снижался к концу эксперимента. Метаболит 1,2,4-триазол достигал максимума (выраженный как для нативной формы дифеноконазола) при около 20% от внесённой дозы в течение всего эксперимента.



В лабораторных условиях были проведены исследования, в которых в почву вносили [^{14}C] 1,2,4-триазол в дозах 0,06 мг д.в./кг на примере трёх почв (опесчаненного суглинка, супесчаной почвы и пылеватого суглинка) в аэробных условиях в течение 120 дней и измеряли количество выделяемого CO_2 и уровень остатка в 9 образцах. Через 120 дней минерализация до CO_2 происходила до 11%, 1,6% и 32% от вносимой дозы для исследуемых почв соответственно, а нерастворимый осадок составил 66%, 65% и 42% от вносимой дозы. Исходный период полураспада для 1,2,4-триазола составил несколько дней, скорость значительно снижалась по мере старения осадка. К 120му дню остаток 1,2,4-триазола составил 12%, 30% и 24% от вносимой дозы для исследуемых почв соответственно. Триазолилуксусная кислота была определена как незначительный метаболит.

Процесс фотолиза изучали на почвенной поверхности, на которую наносили плёнкой [^{14}C фенил] дифеноконазол на влажный опесчаненный суглинок в чашках Петри концентрацией 10 мг/кг. Облучённые образцы выдерживали при температуре 25°C в течение светлого-тёмного цикла по 12 часов каждый день. Облучение обеспечивалось двумя ксеноновыми лампами, каждая по 1500 W, через бромсиликатное стекло для обрезания длин волн короче, чем 290 нм. Интенсивность света составила 4022-4023 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. После 30 дней эксперимента было установлено, что нативная форма дифеноконазола составила 91,4% от вносимой дозы (92,5% в темное время), из этого следует, что дифеноконазол стабилен к фотолизу на поверхности почвы. Дегградация продукта, CGA 205375, была установлена на 0,2% от вносимой дозы на 30 день.

Метаболизм в воде:

Стабилен при температуре 20°C и при pH от 5 до 9.

Метаболизм в воздухе:

Не обладает летучестью. Величина давления паров при 25°C составляет $3,33 \cdot 10^{-5}$ МПа; константа закона Генри при 25°C – $9,0 \cdot 10^{-7}$ Па*м³/моль, константа закона Генри при 20°C – $7,31 \cdot 10^{-10}$.

18. Лимитирующий показатель вредного действия:

Общетоксический эффект.

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

0,01 мг/кг массы тела человека

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

Дифеноконазол:

ДСД, мг/кг массы тела человека	0,01
ОДК в почве, мг/кг	0,1
ПДК в воде водоемов*, мг/дм ³	0,001 (с.-т.)
ПДК в воздухе рабочей зоны при применении, мг/м ³	1,0 (а.)
ПДК в атмосферном воздухе, мг/м ³	0,01 (м.р)
	0,003 (с.-с.) (а)
МДУ в продукции, мг/кг	
Подсолнечник (семена, масло)	0,02
Картофель	0,02
Сахарная свекла	0,2
Рапс (зерно, масло)	0,05

* - в воде водных объектов хозяйственно-питьевого и культурно-бытового водопользования,

(а.)-аэрозоль,

(общ.) – общесанитарный,

(м.р.) – максимально-разовая концентрация.

(с.-с.) – среднесуточная концентрация

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

1. МУК 4.1.2208-07 Измерение концентраций дифеноконазола в атмосферном воздухе населенных мест методом капиллярной газожидкостной хроматографии.
2. МУК 4.1.2786-10 Определение остаточных количеств дифеноконазола в семенах, масле и зеленой массе рапса методом капиллярной газожидкостной хроматографии.
3. МУК 4.1.1961-05 Методы контроля. Химические факторы определения остаточных количеств дифеноконазола в воде методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Методические указания.
4. МУК 4.1.1946-05 Методические указания по определению остаточных количеств дифеноконазола в воде, зерне и соломе зерновых колосовых злаков.
5. МУК 4.1.2164-07 Методы контроля. Химические факторы. Определение остаточных количеств дифеноконазола в картофеле, моркови и томатах методом капиллярной газожидкостной хроматографии. Методические указания.

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

III класс опасности (дифеноконазол) – умеренно опасное соединение

D2. Токсикологическая характеристика препаративной формы:

Исследования по токсикологической характеристике препаративной формы пестицида РОНИЛАН, КС (150 г/л азоксистробина + 125 г/л дифеноконазола) проводятся в лаборатории ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана.

Определение параметров острой ингаляционной токсичности (в условиях динамического воздействия) гидроаэрозоля препаративной формы Ронилан, КС (150 г/л азоксистробина + 125 г/л дифеноконазола) проводилось в «Центре Эколого-гигиенической оценки и управления рисками здоровью населения» по договору №12-НИР-19 от 19 апреля 2019 г.

1. Острая ингаляционная токсичность - LC₅₀:

ПДК дифеноконазола в воздухе атмосферы 0,01 мг/м³ (м.р.)
0,003 мг/м³ (с.с.)

4. Оценка реальной опасности (риска):

При оценке исходили из позиции комплексного гигиенического нормирования, согласно которой возможное поступление остаточных количеств д.в. в организм человека с водой, воздухом, продуктами питания не превышают величину ДСД = 0,1 мг/кг (азоксистробин); 0,01 мг/кг (дифеноконазол).

Д3.2. Гигиеническая оценка условия труда работающих при применении препаратов:

В ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана проводятся исследования по изучению гигиенической оценки при применении препарата Ронион, КС (150 г/л азоксистробина + 125 г/л дифеноконазола).

Д 3.3. Гигиеническая оценка производства (в том числе фасовки) пестицидов на территории Российской Федерации основывается на анализе технической документации (ТУ, технические регламенты).

Технические условия ТУ 20.20.15-097-59119721-2019 на препарат Ронион, КС (150 г/л азоксистробина + 125 г/л дифеноконазола) производства ООО «Агро Эксперт Групп» 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 20.20.15-097-59119721-2019 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

Е1. Экологическая характеристика действующего вещества

АЗОКСИСТРОБИН:

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:

Период распада в почве (дни)	ДТ ₅₀ (типичный)	70
	ДТ ₅₀ (лабораторный при 20°C)	84,5
	ДТ ₅₀ (полевой)	180,7
	ДТ ₉₀ (лабораторный при 20°C)	363,3

	ДТ ₉₀ (полевой)	600,4
По данным лабораторных исследований Евросоюза ДТ ₅₀ составляет 35,2-248 дней, ДТ ₉₀ варьирует от 187 до 824 дней; в полевых условиях ДТ ₅₀ составляет 120,9-261,9 дней (актуальная), ДТ ₉₀ изменяется 401,7-869,9 дней, по другим источникам 72-164 дня.		

1.1.1.1.2 Дополнительные исследования:

Нет сведений

1.1.1.2 Скорость разложения:

1.1.1.2.1 Лабораторные исследования: аэробное, анаэробное разложение:

Аэробную и анаэробную деградацию азоксистробина меченного радиоактивным изотопом [¹⁴C] изучали в тёмных условиях при 20°C на примере трёх почв (пылеватого суглинка, опесчаненного иловатого суглинка и опесчаненного суглинка) в течение 120 дней и опесчаненный суглинок в течение 360 дней.

В аэробных условиях азоксистробин деградирует с ДТ₅₀=56-279 дней, в зависимости от количества микробной биомассы в почве. Незначительная деградация наблюдалась в стерильных условиях, по результатам которой можно предположить, что аэробная деградация происходит благодаря микробиологической активности. Главным остатком в почвах был азоксистробин (31-55% и 33% по радиоактивному меченому изотопу [¹⁴C] после 120 и 360 дней, соответственно). Единственно значимым метаболитом был (Е)-2-{2-[6-(2-цианофенокси) пиримидин-4-илокси] фенил}-3-метоксиакриловой кислоты, на долю которого приходилось 10-15% и 18% по радиоактивному меченому изотопу [¹⁴C] после 120 и 360 дней, соответственно.

В анаэробных условиях деградация азоксистробина происходила с большей скоростью ДТ₅₀ = 49-181 день. Азоксистробин по радиоактивному меченому изотопу [¹⁴C] содержался в почве на 19-21% и 28% после 120 и 360 дней, соответственно. Доля (Е)-2-{2-[6-(2-цианофенокси) пиримидин-4-илокси] фенил}-3-метоксиакриловая кислоты составляла 57-59% и 49% через 120 и 360 дней, соответственно.

Минерализация до СО₂ была значительной - до 27% после 120 дней в аэробных условиях (в анаэробных условиях – до 5%). Кислотные метаболиты и другие идентифицированные метаболиты были также минерализованы до СО₂.

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

Исследования деградации в полевых условиях на незасаженных голых почвах проводились в Северной и Южной Европе. Были получены результаты, которые показали, что скорость разложения азоксистробина в полевых условиях составляет ДТ₅₀=3-39 дней, ДТ₉₀=87-433 дня. Ниже 10 см по профилю не было обнаружено никаких остатков азоксистробина или его метаболитов. Не было также обнаружено Z-изомера азоксистробина или (Е)-2-{2-[6-(2-цианофенокси)пиримидин-4-илокси]фенил}-3-метоксиакриловой кислоты в разных образцах исследуемых почв, за исключением обнаруженного кислотного метаболита на одной из почв в Северной Европе (0,03 мг/кг) в слое почвы 0-10 см. Метаболиты 4-(2-цианофенокси)-6-гидроксипиримидина и 2-[6-(2-цианофенокси)пиримидин-4-илокси] бензойной кислоты изменялись между <0.01-0.03 и <0.01-0.05 мг/кг, соответственно, в слое 0-10 см и снижались до < 0,01 мг/кг за 28-195 дней после внесения.

1.1.2 Адсорбция и десорбция:

Изотерма Фрейндлиха	Kf	3,43
	1/n	0,85
	по данным ЕС Kf варьируется 0,76-2,9, 1/n= 0,81-0,92	

Результаты подвижности азоксистробина в почве оценивалась с помощью адсорбции/десорбции и выщелачивания, показывающих от низкой до средней потенциальной подвижности азоксистробина в исследуемых почвах.

1.1.3 Подвижность в почве:

1.1.3.1 Лабораторные колоночные опыты:

Нет сведений.

1.1.3.2 Лабораторные колоночные опыты с «состаренными» остатками:

Нет сведений

1.1.3.3 Лизиметрические исследования или полевые опыты по миграции:

Нет сведений.

1.2 Поведение в воде и воздухе:

1.2.1 Пути и скорость разложения в воде:

1.2.1.1 Гидролитическое разложение:

Скорость гидролиза азоксистробина меченого радиоактивным изотопом [^{14}C] была установлена при 25°C и 50°C в буферных водных растворах при pH 5, 7 и 9 в стерильных условиях в темноте в течение 31 дня. При 25°C для любого pH значительного гидролиза не наблюдалось (<10%). При 50°C при pH 5 и 7 также изменений никаких не происходило, при pH 9 анализы показали значительный гидролиз (DT₅₀=12,56 дней). Исходя из этих данных, можно констатировать следующее, что в реальных условиях гидролиз азоксистробина не значителен.

1.2.1.2 Фотохимическое разложение:

Фотодеградация азоксистробина была изучена на поверхности супесчаной почвы в условиях облучения солнечным светом Флориды в течение 30 дней. Азоксистробин подвергался быстрому разложению со значениями DT₅₀ = 11 дней на летнем солнечном свету Флориды, которые эквивалентны 11,5 дням летнего солнечного света 50°с.ш. В результате исследования всего было выявлено девять продуктов фотолиза, из которых Z-изомер азоксистробина, 2-[6-(2-цианофенокси) пиримидин-4-илокси] бензойный кислоты и 4-(2-цианофенокси)-6-гидроксипиримидина составляли до 9%, 7,5% и 5,7%, соответственно. Единственным значительным продуктом фотодеградации был $^{14}\text{CO}_2$, уровень которого достигал до 29%.

Водный фотолиз DT₅₀=8,7 дней при pH 7.

Изучение водного фотолиза азоксистробина меченого радиоактивными изотопом [^{14}C] происходило при 25°C в буферных водных растворах при pH 7 в стерильных условиях в течение примерно 30 дней с использованием искусственного источника света. Период полураспада варьировался в диапазоне от 11 до 17 дней, в условиях имитации летнего солнечного света Флориды (12-18 дней – летний солнечный свет 50°с.ш.). Азоксистробин присутствовал во всех образцах, как основной компонент, и составлял 26% от

применяемой дозы радиоактивного меченого изотопа [^{14}C] в финальных интервалах выборки. И только один метаболит - Z-изомер – присутствовал уровнем выше 10% по вносимому радиоактивному меченому изотопу [^{14}C].

1.2.1.3 Биологическое разложение:

В аэробных условиях азоксистробин деградирует с $\text{DT}_{50}=56\text{-}279$ дней, в зависимости от количества микробной биомассы в почве. Незначительная деградация наблюдалась в стерильных условиях, по результатам которой можно предположить, что аэробная деградация происходит благодаря микробиологической активности.

1.2.2 Пути и скорость разложения в воздухе:

Не обладает летучестью. Величина давления паров при 25°C составляет $1,10 \cdot 10^{-7}$ МПа; константа закона Генри при 25°C – $7,40 \cdot 10^{-9}$ Па*м³/моль, константа закона Генри при 20°C – $2,72 \cdot 10^{-12}$.

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

- МУК 4.1.1213-03 Определение остаточных количеств Азоксистробина (ICI A 5504) и его геометрического изомера (R-230310) в воде, почве, в плодах огурцов, томатов, ягодах винограда, в зерне и соломе зерновых колосовых культур методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
- МУК 4.1.-18 Определение остаточных количеств азоксистробина и его геометрического изомера в ботве и корнеплодах сахарной свеклы методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
- МУК 4.1.2688-10 Определение остаточных количеств Азоксистробина в зеленой массе, семенах и масле рапса методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.
- МУК 4.1.1214-03 Измерение остаточных количеств Азоксистробина (ICI A 5504) и его геометрического изомера (R-230310) в воздухе рабочей зоны методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

1.4 Данные мониторинга:

Нет сведений

ДИФЕНОКОНАЗОЛ:

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:

Период распада в почве (дни)	DT ₅₀ (типичный)	149
	DT ₅₀ (лабораторный при 20°C)	149
	DT ₅₀ (полевой)	85
	DT ₉₀ (лабораторный при 20°C)	409
	DT ₉₀ (полевой)	277

По данным лабораторных исследований Евросоюза период полураспада дифенокназола составляет 53-456, ДТ₉₀ варьирует от 175 до 1000 дней, n=10; в полевых условиях ДТ₅₀ составляет 20-265 дней, ДТ₉₀ изменяется от 68 до 879 дней, по другим источникам ДТ₅₀ составляет 49 дней.

1.1.1.1.2 Дополнительные исследования:

Нет сведений

1.1.1.2 Скорость разложения:

1.1.1.2.1 Лабораторные исследования: аэробное, анаэробное разложение:

В лаборатории в аэробных условиях на почвах, в которые вносили дифенокназол по меченому изотопу [¹⁴C]. Было установлено, что его деградация зависит от свойств почвы, температуры, влажности и вносимых доз. По полученным данным следует, что период полураспада при 20°C варьирует от 63 до 700 дней (n=12), а в среднем составляет 181 день. После 220-300 дней минерализованные и нерастворимые остатки (20-54% от внесённой дозы) были основными накопителями радиоактивного изотопа [¹⁴C]. Степень минерализации была различной для фенилов и триазолов, например, 0,8-4,6% для триазола и 3,4-33% для фенила.

CGA 205375 и 1,2,4-триазол были определены, как почвенные метаболиты.

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

В полевых исследованиях без ротационных культур в Германии голая земля обрабатывалась непосредственно дифенокназолом дозой, эквивалентной 0,75 кг д.в./га, и был перемешан с верхним 10-сантиметровым слоем почвы. Морковь или шпинат высевали на 30 - 31 день после применения дифенокназола и собирали для анализа на 97-136 дней (морковь) и 62 - 77 дней (шпинат). Остатки дифенокназола (LOQ 0,02 мг / кг) в моркови и шпинате не превышали LOQ. Уровни остатков дифенокназола в почве находились в диапазоне 0,15-0,23 мг / кг во время ротационных выборок культур.

1.1.2 Адсорбция и десорбция:

Изотерма адсорбции Фрейндлиха	Kf	41
	1/n	0,87
	по данным ЕС Kf варьируется 2,1-97,8, 1/n= 0,74-0,94, n=8	

1.1.3 Подвижность в почве:

1.1.3.1 Лабораторные колоночные опыты:

Нет сведений.

1.1.3.2 Лабораторные колоночные опыты с «состаренными» остатками:

Нет сведений

1.1.3.3 Лизиметрические исследования или полевые опыты по миграции:

Нет сведений.

1.2 Поведение в воде и воздухе:

1.2.1 Пути и скорость разложения в воде:

1.2.1.1 Гидролитическое разложение:

Стабилен при температуре 20°C и при pH от 5 до 9.

1.2.1.2 Фотохимическое разложение:

Процесс фотолиза изучали на почвенной поверхности, на которую наносили плёнкой [¹⁴Сфенил] дифеноконазол на влажный опесчаненный суглинок в чашках Петри концентрацией 10 мг/кг. Облучённые образцы выдерживали при температуре 25°C в течение светлого-тёмного цикла по 12 часов каждый день. Облучение обеспечивалось двумя ксеноновыми лампами, каждая по 1500 W, через бромсиликатное стекло для обрезания длин волн короче, чем 290 нм. Интенсивность света составила 4022-4023 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$. После 30 дней эксперимента было установлено, что нативная форма дифеноконазола составила 91,4% от вносимой дозы (92,5% в темное время), из этого следует, что дифеноконазол стабилен к фотолизу на поверхности почвы. Деградация продукта, CGA 205375, была установлена на 0,2% от вносимой дозы на 30 день.

1.2.1.3 Биологическое разложение:

В аэробных условиях азоксистробин деградирует с $DT_{50}=56-279$ дней, в зависимости от количества микробной биомассы в почве. Незначительная деградация наблюдалась в стерильных условиях, по результатам которой можно предположить, что аэробная деградация происходит благодаря микробиологической активности.

Дифеноконазол и протиоконазол не подвержены микробному разложению. Биологическое разложение не является основным механизмом деградации.

1.2.2 Пути и скорость разложения в воздухе:

Не обладает летучестью. Величина давления паров при 25°C составляет $3,33 \cdot 10^{-5}$ МПа; константа закона Генри при 25°C – $9,0 \cdot 10^{-7}$ Па*м³/моль, константа закона Генри при 20°C – $7,31 \cdot 10^{-10}$.

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

1. МУК 4.1.2208-07 Измерение концентраций дифеноконазола в атмосферном воздухе населенных мест методом капиллярной газожидкостной хроматографии.
2. МУК 4.1.2786-10 Определение остаточных количеств дифеноконазола в семенах, масле и зеленой массе рапса методом капиллярной газожидкостной хроматографии.
3. МУК 4.1.1961-05 Методы контроля. Химические факторы определения остаточных количеств дифеноконазола в воде методом высокoeffективной жидкостной хроматографии. Методические указания.
4. МУК 4.1.1946-05 Методические указания по определению остаточных количеств дифеноконазола в воде, зерне и соломе зерновых колосовых злаков.
5. МУК 4.1.2164-07 Методы контроля. Химические факторы. Определение остаточных количеств дифеноконазола в картофеле, моркови и томатах методом капиллярной газожидкостной хроматографии. Методические указания.

1.4 Данные мониторинга:

Нет сведений

2. Экотоксикология: АЗОКСИСТОБИН

2.1. Птицы:

2.1.1 Острая оральная токсичность:

Объект исследования:	виргинский перепел
Путь поступления:	орально
LD ₅₀	>2000 мг/кг веса тела

1.1.2 Токсичность при скормливании:

Объект исследования:	виргинский перепел
Путь поступления:	орально
СК ₅₀ /LD ₅₀	>1179 мг/кг веса тела

1.1.3 Влияние на репродуктивность:

Не обнаружено.

2.2 Водные организмы:

2.2.1 Рыбы:

2.2.1.1 Острая токсичность:

Радужная форель (Rainbow trout)
Экспозиция: 96 часов (в динамике)
СК₅₀ 0,47 мг/л

1.2.1.2 Хроническая токсичность:

Чёрный толстоголов (blackhead minnow)
Экспозиция: 21 день
NOEC = 0,147 мг/л

2.2.1.3 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Нет сведений

1.2.1.3 Биоаккумуляция:

Не биоаккумулируется.

2.2.2 Зоопланктон (Daphnia magna):

2.2.2.1 Острая токсичность:

Daphnia magna (статический тест)
Экспозиция: 48 часов
ЭК₅₀ 0,23 мг/л

2.2.2.2 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Daphnia magna

Экспозиция: 21 день

NOEC = 0,044 мг/л

2.2.3 Водоросли:

2.2.3.1 Влияние на рост:

Зелёная морская водоросль (*Scenedesmus subspicatus*)

Экспозиция 72 часа

EC₅₀ 0,36 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 пчёлы *Apis mellifera* C

LD₅₀ (48 часов) >25 мкг/пчелу

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

Нет сведений.

2.4 Дождевые черви (другие нецелевые почвенные макроорганизмы):

2.4.1 Острая токсичность:

Объект исследования: *Eisenia foetida*

Экспозиция 14 дней

СК₅₀ 283 мг/кг сухой почвы

Объект исследования: *Eisenia foetida*

Экспозиция 14 дней

Максимально недействующая концентрация вещества, размножение 20 мг/кг

2.4.2 Сублетальные эффекты:

Нет сведений

2.5 Почвенные микроорганизмы:

2.5.1 Влияние на процессы минерализации углерода:

Не отмечено влияния азоксистробина на дыхание почвенных микроорганизмов, процессы нитрификации и минерализации органического вещества.

2.5.2 Влияние на процессы трансформации азота:

В рекомендуемых нормах азоксистробин не оказывает влияния на процессы нитрификации, аммонификации и не является токсичным для почвенных микроорганизмов.

2.6 Другие нецелевые организмы флоры и фауны:

Не требуется.

2.7 Влияние на биологические методы очистки вод:

Азоксистербин не оказывают вредного воздействия на химический состав (рН-среды, растворённый в воде кислород, БПК₅, перманганатную окисляемость, минеральные соединения азота в форме N-NH₄, N-NO₂, N-NO₃) и процессы самоочищения водной среды при внесении в рекомендованных нормах расхода.

ДИФЕНОКОНАЗОЛ:

2.1. Птицы:

2.1.1 Острая оральная токсичность:

Объект исследования:	утка кряква
Путь поступления:	орально
LD ₅₀	>2150 мг/кг веса тела

1.1.4 Токсичность при скормливании:

Объект исследования:	утка кряква
Путь поступления:	орально
СК ₅₀ /LD ₅₀	>5000 ppm

1.1.5 Влияние на репродуктивность:

Не обнаружено.

2.2 Водные организмы:

2.2.1 Рыбы:

2.2.1.1 Острая токсичность:

Радужная форель (Rainbow trout)
Экспозиция: 96 часов (в динамике)
СК₅₀ = 1,1 мг/л

1.2.1.4 Хроническая токсичность:

Радужная форель (Rainbow trout)
Экспозиция: 21 день
НОЕС = 0,023 мг/л

2.2.1.3 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Нет сведений

1.2.1.5 Биоаккумуляция:

Нет сведений.

2.2.2 Зоопланктон (Daphnia magna):

2.2.2.1 Острая токсичность:

Daphnia magna (статический тест)

Экспозиция: 48 часов

ЭК₅₀ 0,77 мг/л

2.2.2.2 Влияние на репродуктивность и скорость развития:

Daphnia magna

Экспозиция: 21 день

NOEC = 0,0056 мг/л

2.2.3 Водоросли:

2.2.3.1 Влияние на рост:

Зелёная морская водоросль (*Scenedesmus subspicatus*)

Экспозиция 72 часа

ЕС₅₀ 1,2 мг/л

Неизвестные виды (статический опыт)

Экспозиция 96 часов

NOEC 0,87 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 пчёлы *Apis mellifera* C

LD₅₀ (48 часов) >100 мкг/пчелу

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

Нет сведений.

2.4 Дождевые черви (другие нецелевые почвенные макроорганизмы):

2.4.1 Острая токсичность:

Объект исследования: *Eisenia foetida*

Экспозиция 14 дней

СК₅₀ >610 мг/кг сухой почвы

Острая хроническая токсичность:

Объект исследования: *Eisenia foetida*

Экспозиция 14 дней

LC₅₀ > 610 мг/кг

2.4.2 Сублетальные эффекты:

Не обнаружено.

2.5 Почвенные микроорганизмы:

2.5.1 Влияние на процессы минерализации углерода:

Не отмечено влияния дифеноконазола на дыхание почвенных микроорганизмов, процессы нитрификации и минерализации органического вещества.

2.5.2 Влияние на процессы трансформации азота:

В рекомендуемых нормах дифеноконазол не оказывает влияния на процессы нитрификации, аммонификации и не является токсичным для почвенных микроорганизмов.

2.6 Другие нецелевые организмы флоры и фауны:

Не требуется.

2.7 Влияние на биологические методы очистки вод:

Дифеноконазол не оказывает вредного воздействия на химический состав (рН-среды, растворённый в воде кислород, БПК₅, перманганатную окисляемость, минеральные соединения азота в форме N-NH₄, N-NO₂, N-NO₃) и процессы самоочищения водной среды при внесении в рекомендованных нормах расхода.

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:

Азоксистробин является среднеподвижным ($K_{oc}=482$ мг/л).

Дифеноконазол является малоподвижным ($K_{oc}=3495$ мг/л).

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

Скорость разложения азоксистробина в полевых условиях составляет $DT_{50}=3-39$ дней, $DT_{90}=87-433$ дня. Ниже 10 см по профилю не было обнаружено никаких остатков азоксистробина или его метаболитов. Не было также обнаружено Z-изомера азоксистробина или (E)-2-{2-[6-(2-цианофенокси)пиримидин-4-илокси]фенил}-3-метоксиакриловой кислоты в разных образцах исследуемых почв, за исключением обнаруженного кислотного метаболита на одной из почв в Северной Европе (0,03 мг/кг) в слое почвы 0-10 см. Метаболиты 4-(2-цианофенокси)-6-гидроксипиримидина и 2-[6-(2-цианофенокси)пиримидин-4-илокси] бензойной кислоты изменялись между <0.01-0.03 и <0.01-0.05 мг/кг, соответственно, в слое 0-10 см и снижались до < 0,01 мг/кг за 28-195 дней после внесения.

В полевых исследованиях без ротационных культур в Германии голая земля обрабатывалась непосредственно дифеноконазолом дозой, эквивалентной 0,75 кг д.в./га, и был перемешан с верхним 10-сантиметровым слоем почвы. Уровни остатков дифеноконазола в почве находились в диапазоне 0,15-0,23 мг / кг во время ротационных выборок культур.

Были проведены исследования в типичных сельскохозяйственных регионах Северной Европы. Половина испытаний проводилась на полях со срезанным яровым ячменем (стернёй) в первый год и травой на второй год, а половина была проведена на полях без растительности. Никаких различий в транслокационном или деградирующем поведении

протиоконазола не наблюдалось для этих территорий. Средняя температура во время исследований колебалась от 12°C до 20°C. Период полураспада исходного соединения протиоконазола составлял от 1,3 до 2,8 дней (в среднем 1,7 дня), в то время как для периода M04 - от 16,3 до 72,3 дня (в среднем 42,0 дня).

1.1.3 Полевые опыты по миграции или лизиметрические исследования:

Нет данных.

1.2 Поведение в воде:

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

В связи с быстрой деградацией действующих веществ и их метаболитов, а также низким потенциалом к выщелачиванию, загрязнение грунтовых вод азоксистробин и дифеноконазолом маловероятно.

1.2.2 Оценка уровня концентраций действующего вещества в поверхностных водах, дополнительные полевые испытания:

В связи с быстрой деградацией действующих веществ и их метаболитов, а также низким потенциалом к выщелачиванию, загрязнение грунтовых вод азоксистробин и дифеноконазолом маловероятно.

1.3 Поведение в воздухе:

Азоксистробин и дифеноконазол не являются летучими веществами и не могут загрязнять атмосферу.

	Давление паров при 25°C	Константа Генри при 25°C (Па*м ³ /моль)
Азоксистробин	1,10*10 ⁻⁷ МПа	7,4*10 ⁻⁹
Дифеноконазол	3,33*10 ⁻⁵ МПа	9,0*10 ⁻⁷

2. Экотоксикология:

2.1. Птицы:

2.1.1 Острая оральная токсичность:

АЗОКСИСТОБИН:

LD₅₀ (виргинский перепел) > 2000 мг /кг веса тела (азоксистробин) – практически не токсичный,

2.1.2 Опыты в клетках и поле:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности

2.1.3 Опасность для птиц ловушек, гранул и обработанных семян:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности

2.1.4 Эффекты опосредованного отравления:

Нет сведений

2.2 Водные организмы:

2.2.1 Острая токсичность для рыб:

Объект исследования: радужная форель (в динамике)
Экспозиция: 96 ч
LC₅₀ 0,47 мг азоксистробина/л

2.2.2 Острая токсичность для зоопланктона (*Daphnia magna*):

Daphnia magna (статический тест)
Экспозиция: 48 часов
LC₅₀ = 0,23 мг/л (азоксистробин)

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

Не требуется вследствие быстрой деградации и низкой миграционной способности в почвах.

2.2.4 Специальные исследования с другими видами рыб:

Не требуется.

2.3 Медоносные пчёлы (другие полезные насекомые):

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

Объект исследования: Медоносные пчёлы *Apis mellifera* C
LC₅₀ (24 часа) > 25 мкг/пчелу (азоксистробин)
LC₅₀ (24 часа) > 100 мкг/пчелу (дифеноконазол)

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

Объект исследования: медоносные пчелы *Apis mellifera* C
Экспозиция: 48 часов
Острая пероральная токсичность:
LD₅₀ > 100 мкг/пчелу

2.3.3 Фумигантная токсичность:

Фумигантная токсичность не выражена.

2.3.4 Репеллентная активность:

Репеллентная активность не выражена.

2.3.5 Продолжительность остаточного действия:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности

2.3.6 Токсичность и опасность в полевых условиях:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности

2.4 Дождевые черви (другие почвенные нецелевые макроорганизмы):

2.4.1. Острая токсичность:

Объект исследования: *Eisenia foetida*

LC₅₀ 283 мг/кг сухой почвы (азоксистробин) – слаботоксичный,

LC₅₀ >610 мг/кг сухой почвы (дифеноконазол) – от слаботоксичного до практически не токсичного.

2.4.2 Сублетальные эффекты:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности

2.4.3 Токсичность в полевых условиях:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности

2.5 Почвенные микроорганизмы:

2.5.1 Влияние на процессы минерализации углерода:

В рекомендуемых нормах препарат не оказывает влияния на процессы дыхания почвы, нитрификации, аммонификации и не является токсичным для почвенных микроорганизмов.

2.5.2 Влияние на процессы трансформации азота:

В рекомендуемых нормах препарат не оказывает влияния на процессы дыхания почвы, нитрификации, аммонификации и не является токсичным для почвенных микроорганизмов.

2.5.3 Дополнительные тесты:

Не требуется вследствие низкой экотоксичности