

Л.П. Іванова, П.Г. Жмінько, О.С. Лисенко, Т.В. Хількевич

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

## ТОКСИКОЛОГО-ГІГІЄНІЧНА ОЦІНКА НОВОГО ФУНГІЦИДУ ФЛУОКСАПІПРОЛІНУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

**РЕЗЮМЕ.** Об'єктом дослідження є нова діюча речовина ЗЗР, що володіє фунгіцидною активністю та рекомендована для застосування в сільському господарстві України з метою боротьби з ооміцетними грибовими захворюваннями сільськогосподарських культур: фітофторозом на посівах помідорів і картоплі та пероноспорозом на цибулі та виноградниках. Літературні дані щодо властивостей цієї сполуки є нечисленними. Різні аспекти властивостей цієї речовини ще вивчені не повністю і активно досліджуються.

**Мета.** Узагальнення та науковий аналіз даних щодо токсикологічних і гігієнічних властивостей флуоксапіпроліну.

**Матеріали та методи.** Проведено аналітичний огляд сучасних наукових публікацій за темою дослідження згідно з базами даних PubMed та Google Scholar.

**Результати.** За результатами проведеного аналізу даних літератури з токсиколого-гігієнічної оцінки флуоксапіпроліну згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) за гострою пероральною та дермальною токсичністю відноситься до 4 класу небезпечності, інгаляційною токсичністю – до 2, подразнюючою дією на шкіру – до 4 і на слизові оболонки очей – до 3, алергенною дією – до 4; за мутагенною і канцерогенною активністю та репродуктивною токсичністю – до 4 класу небезпечності. Флуоксапіпролін за умов тривалого впливу на організм щурів, мишей і собак чинить загальнотоксичну дію, яка проявляється зниженням споживання корму і приросту маси тіла. Досліджувана діюча речовина за критерієм «стабільність у воді» належить до пестицидів 1 класу небезпечності, за критерієм "стабільність у ґрунті" – до 2 класу небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98).

**Висновки.** Таким чином, за сукупністю токсикологічних та гігієнічних властивостей можна зробити висновок, що інтегральний клас небезпечності нової діючої речовини пестициду флуоксапіпроліну за лімітуючим параметром інгаляційної токсичності 2 з приміткою «високостійкий у воді». Проведена нами експертно-аналітична робота використовуватиметься в подальших дослідженнях щодо обґрунтування вимог безпеки та розробки медико-санітарних нормативів при застосуванні фунгіцидів на основі флуоксапіпроліну в сільському господарстві України.

**Ключові слова:** засоби захисту рослин, залишкові кількості, пестициди, флуоксапіпролін.

L. Ivanova, P. Zhminko, O. Lysenko, T. Khilkevych

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

## TOXICOLOGICAL AND HYGIENIC ASSESSMENT OF THE NEW FUNGICIDE FLUOXAPIPROLINE (Review Literature)

**ABSTRACT.** Fluoxapiprolin is a new active substance of pesticides from the chemical class of piperidinyle thiazole isoxazoline. Fluoxapiprolin demonstrates biological activity against plant pathogenic oomycetes with mechanisms of action involving oxysterol binding protein inhibition. It is proposed to control late blight in tomato and potato, downy mildew in onions and grapes crops.

**Aim.** Generalization and analysis of data on the toxic and hygienic properties of fluoxapiprolin.

**Materials and Methods.** Systematization and evaluation of scientific literature according to the PubMed and Google Scholar databases.

**Results.** Results of our analysis of literature data showed that in according to accepted in Ukraine approaches (the Hygienic classification of pesticides by hazard) fluoxapiprolin belongs to the pesticides of hazard class 4 (acute oral and dermal toxicity, primary skin irritation, sensitization effect, mutagenicity, carcinogenicity and reproductive toxicity). to pesticides hazard class 3 (primary eye irritation), to pesticides hazard class 2 (acute inhalation toxicity). Toxicity class limit for fluoxapiprolin – 2. Fluoxapiprolin (repeated dose toxicity: rats, mice and dogs) has a general toxic effect (by a decrease in feed consumption and body weight gain.).

**Conclusions.** According to stability in water fluoxapiprolin belongs to the hazard class 1, stability in soil to the pesticides hazard class 2. Based on the conducted research, the health standards of fluoxapiprolin (maximum residue limits (MRLs) preharvest interval (PHI) etc.) for safety use in Ukraine will be set and recommended.

**Keywords:** Fluoxapiprolin, plant protection products, toxic and hygienic properties

**Вступ.** Для реєстрації нових засобів захисту рослин (ЗЗР) в Україні необхідне проведення їхньої всебічної токсиколого-гігієнічної оцінки. Одним із важливих елементів є характеристика діючих речовин досліджуваних пестицидів за ступенем їхньої небезпечності.

Об'єкт дослідження – нова діюча речовина ЗЗР флуоксапіпролін, що володіє фунгіцидною активністю та рекомендована для застосування в сільському господарстві України з метою боротьби з ооміцетними грибковими захворюваннями сільськогосподарських культур: фітофторозом на посівах помідорів і картоплі та пероноспорозом на цибулі та виноградниках [1, 2].

Флуоксапіпролін володіє здатністю швидко всмоктуватись і пересуватись ксилемно-системним і трансламінарним шляхом у рослині. Механізм дії фунгіциду полягає в інгібуванні окистерол-зв'язуючого білка (OSBP) у клітинній мембрані ооміцетів, що пригнічує ріст та транспортування стеролових білків і ліпідів.

На теперішній час флуоксапіпролін зареєстровано для застосування за призначенням в Австралії та Новій Зеландії [3-7], знаходиться в процесі реєстрації в ЄС, США та інших країнах світу [8-10].

Літературні дані щодо цієї сполуки нечисленні. Різні аспекти властивостей флуоксапіпроліну ще вивчені неповністю, активно досліджуються [11-23].

**Мета** даної роботи полягає в узагальненні та науковому аналізі даних щодо токсикологічних і гігієнічних властивостей флуоксапіпроліну.

**Матеріали та методи.** Проведено аналітичний огляд сучасних наукових публікацій за темою дослідження згідно з базами даних PubMed та Google Scholar.

Зокрема, встановлено клас небезпечності флуоксапіпроліну відповідно до загальноприйнятої в Україні Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [24].

**Результати та обговорення.** Інформація щодо хімічної структури та фізико-хімічних властивостей наведена в таблицях 1, 2 [25].

Досліджувана речовина – це нова піперидиніл-тіазол-ізоксазолінова хімічна сполука (табл. 1). Аналіз фізико-хімічних властивостей (табл. 2) свідчить, що флуоксапіпролін володіє низькою розчинністю у воді та від-

**Introduction.** For the registration of new plant protection products (PPPs) in Ukraine, a comprehensive toxicological and hygienic assessment is required. One of the key elements is the characterization of the active ingredients of the studied pesticides based on their hazard level.

The object of the study is a new active ingredient in PPP, fluoxapiprole, which exhibits fungicidal activity and is recommended for use in Ukrainian agriculture to combat oomycete fungal diseases of crops: late blight in tomato and potato fields and downy mildew in onions and vineyards [1, 2].

Fluoxapiprole has the ability to be rapidly absorbed and transported through the plant via the xylem system and translaminar pathways. The fungicide's mechanism of action involves inhibiting the oxysterol-binding protein (OSBP) in the cell membrane of oomycetes, which suppresses the growth and transport of sterol proteins and lipids.

Currently, fluoxapiprole is registered for use in Australia and New Zealand [3-7] and is undergoing registration in the EU, the USA, and other countries worldwide [8-10].

The available literature on this compound is limited. Various aspects of fluoxapiprole's properties have not yet been fully studied and are actively being researched [11-23].

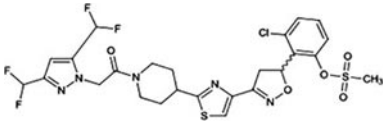
The **Aim** of this work is to summarize and scientifically analyse data on the toxicological and hygienic properties of fluoxapiprole.

**Materials and Methods.** An analytical review of current scientific publications on the research topic was conducted using the PubMed and Google Scholar databases. In particular, the hazard class of fluoxapiprole was determined according to the generally accepted Hygienic Classification of Pesticides by Hazard Level in Ukraine (DSanPiN 8.8.1.002-98) [24].

**Results and discussion.** Information regarding the chemical structure and physicochemical properties is presented in Tables 1 and 2 [25].

The substance under research is a new piperidinyl-thiazole-isoxazoline chemical compound (Table 1). The analysis of its physicochemical properties (Table 2) indi-

Хімічна структура флуоксапіпроліну / Chemical structure of fluoxapiprolin

<p>Хімічна назва діючої речовини / Chemical name of the active ingredient</p>	<p>- 2-{-[2-(1-{[3,5-біс(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]ацетил}піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл}-3-хлорфеніл метансульфонат, (IUPAC) /2-{-[2-(1-{[3,5-bis(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]acetyl}piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-4,5-dihydro-1,2-oxazol-5-yl}-3-chlorophenyl methanesulfonate, (IUPAC);</p> <p>- Етанон, 2-[3,5-біс(дифторметил)-1Н-піразол-1-іл]-1-[4-[4-[5-[2-хлор-6-[(метилсульфоніл)окси]феніл]-4,5-дигідро-3-ізоксазоліл]-2-тіазоліл]-1-піперидиніл]-, (CA).</p> <p>Флуоксапіпролін є рацематом, (R)- та (S)-енантиомери мають майже однакову біологічну активність / Ethanone, 2-[3,5-bis(difluoromethyl)-1H-pyrazol-1-yl]-1-[4-[4-[5-[2-chloro-6-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl]-4,5-dihydro-3-isoxazolyl]-2-thiazolyl]-1-piperidyl]-, (CA)</p> <p>Fluoxapiprolin is a racemate, with (R)- and (S)-enantiomers having almost identical biological activity.</p>
<p>Структурна формула / Structural formula</p>	
<p>CAS RN</p>	<p>1360819-11-9</p>
<p>Хімічний клас сполук / Chemical class of compounds</p>	<p>Піперидиніл-тіазол-ізоксазолін / Piperidinyl-thiazole-isoxazoline</p>
<p>Емпірична формула / Empirical formula</p>	<p>C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>ClF<sub>4</sub>N<sub>5</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub></p>

носно високою жиророзчинністю, яку характеризує значення величини  $\log P_{ow}$ , що перевищує 3,0. Отже, сполука володіє здатністю до біоаккумуляції в жировій фазі та може концентруватися в олії [26, 27].

За даними літератури [3, 25, 28] дослідження токсикологічних властивостей флуоксапіпроліну виконані з дотриманням вимог GLP і рекомендацій OECD [29].

Гостру токсичність флуоксапіпроліну технічного вивчено в експерименті на самицях і самцях щурів при пероральному надходженні речовини у відповідності до OECD 425 та дермальному надходженні згідно з OECD 402. За результатами досліджень загибелі тварин, клінічних ознак інтоксикації, змін маси тіла та макроскопічних показників внутрішніх органів не спостерігалось. Встановлена  $LD_{50}$  для щурів складає  $> 2000$  мг/кг за обох шляхів надходження в організм.

Гостру інгаляційну токсичність флуоксапіпроліну досліджено на щурах відповідно

to that fluoxapiprolin has low solubility in water and relatively high fat solubility, characterized by a  $\log P_{ow}$  value greater than 3.0. Therefore, the compound has the potential for bioaccumulation in the fatty phase and may concentrate in oils [26, 27].

According to the literature data [3, 25, 28], the toxicological properties of fluoxapiprolin have been studied in compliance with GLP requirements and OECD recommendations [29].

The acute toxicity of technical fluoxapiprolin was studied in an experiment on female and male rats through oral and dermal administration according to OECD 425 and OECD 402 guidelines, respectively. According to the research results, no fatalities, clinical signs of intoxication, changes in body weight, or macroscopic changes in internal organs were observed. The  $LD_{50}$  for rats was established as  $> 2000$  mg/kg for both routes of administration.

**Фізико-хімічні властивості флуоксапіпроліну / Physicochemical properties of fluoxapiproleline**

Показники (одиниці вимірювання) / Parameter (units of measurement)	Значення / Value
Відносна молекулярна маса (г/моль) / Relative molecular mass (g/mol)	650,07
Температура, плавлення (°C) / Melting temperature (°C)	143,7-146,4
Тиск пари (Па) / Vapour pressure (Pa)	3,0 x 10 <sup>-5</sup> при 20°C; 4,5 x 10 <sup>-5</sup> при 25°C; 2,9 x 10 <sup>-4</sup> при 50°C / 3.0 x 10 <sup>-5</sup> at 20°C; 4.5 x 10 <sup>-5</sup> at 25°C; 2.9 x 10 <sup>-5</sup> at 50°C
Розчинність у воді при 20°C, рН 5,9 (мг/л) / Solubility in water at 20°C, pH 5.9 (mg/L)	0,08
Розчинність в органічних розчинниках при 20 °C (г/л) / Solubility in organic solvents at 20°C (g/L)	Етилацетаті – 15, гептані – 0,061, дихлорметані – 143, ацетоні – 84, диметилсульфоксиді – > 270, хлороформі – 678, толуолі – 1,1, метанолі – 1,3 / Ethyl acetate – 15, heptane – 0.061, dichloromethane – 143, acetone – 84, dimethyl sul- foxide – > 270, chloroform – 678, toluene – 1.1, methanol – 1.3
Коефіцієнт розподілу в системі н-октанол-вода (LogP <sub>ow</sub> ) при 20 °C, рН 4–9) / Partition coefficient in the n-octanol-water system (LogP <sub>ow</sub> ) at 20 °C, pH 4–9	3,4
Щільність при 20°C (г/мл) / Density at 20°C (g/ml)	1,51
Константа Генрі при 20°C (Па м <sup>3</sup> моль <sup>-1</sup> ) / Henry's law constant at 20 °C (Pa·m <sup>3</sup> ·mol <sup>-1</sup> )	0,24
Агрегатний стан (колір) / Aggregation state (colour)	Твердий (світло-бежевий порошок) / Solid (light beige powder)

до рекомендацій OECD 403. Впродовж експозиції (4 години) у дослідних тварин зареєстровано утруднене та шумне дихання, лежаче положення тіла, зниження активності. Стан усіх тварин нормалізувався на 3 добу спостережень. Загибелі не спостерігалось. Встановлена ЛК<sub>50</sub> для самців і самиць шурів становить > 2,11 мг/л.

Таким чином, згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності ДСанПіН 8.8.1.002-98) [24] флуоксапіпролін за пероральною та дермальною токсичністю відноситься до 4 класу небезпечності, інгаляційною токсичністю – до 2 класу небезпечності.

Подразлива дія флуоксапіпроліну на шкіру та слизові оболонки очей вивчена на самцях кроликів. Дослідження проводилося

The acute inhalation toxicity of fluoxapiproleline was studied in rats according to the OECD 403 guidelines. During the exposure (4 hours), the animals exhibited labored and noisy breathing, a prone body position, and reduced activity. All animals returned to normal conditions by the third day of observation. No fatalities were observed. The LC<sub>50</sub> for both male and female rats was found to be > 2.11 mg/l.

Thus, according to the Hygienic Classification of Pesticides by Hazard Level (DSanPiN 8.8.1.002-98) [24], fluoxapiproleline is classified as hazard class 4 for oral and dermal toxicity and as hazard class 2 for inhalation toxicity.

The irritant effect of fluoxapiproleline on skin and mucous membranes of the eyes was



відповідно до OECD 404 та OECD 405. За результатами проведених експериментів зроблено висновок, що флуоксапіпролін не чинить подразливої дії на шкіру та викликає мінімальну подразливу дію на слизові оболонки очей кролів. Таким чином, досліджувана діюча речовина відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 за подразливою дією на шкіру відноситься до 4 класу небезпечності, на слизові оболонки очей – до 3 класу небезпечності.

Сенсибілізуючу дію флуоксапіпроліну вивчено на самках мишей за допомогою аналізу локальних лімфатичних вузлів (LLNA) відповідно до рекомендацій OECD 429. Показано, що флуоксапіпролін не чинить сенсибілізуючої дії на організм дослідних тварин та за алергенною дією відноситься до 4 класу небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98).

Флуоксапіпролін не справляє вибіркової нейротоксичної дії відповідно до OECD 424. За гострого впливу NOEL для щурів за показниками нейротоксичності становить > 2000 мг/кг.

За підгострого дермального впливу при нашкірному нанесенні флуоксапіпроліну щурам протягом 28 днів (OECD 410) не зареєстровано смертності та жодних клінічних змін, пов'язаних з впливом флуоксапіпроліну. NOAEL флуоксапіпроліну для щурів самців і самиць за загальнотоксикологічними показниками – 1000 мг/кг.

При субхронічному (протягом 90 днів) пероральному впливові дослідженому (згідно з OECD 408 та 409) NOEL флуоксапіпроліну для самців щурів – 891 мг/кг маси тіла/день, NOEL для самців мишей – 882 мг/кг маси тіла/день, NOAEL флуоксапіпроліну для самців собак – 892 мг/кг/день.

В експериментах виконаних згідно з OECD 453 (протягом 2 років) щодо вивчення хронічної токсичності та канцерогенності встановлено NOAEL флуоксапіпроліну для щурів за симптомами системної токсичності – 288 мг/кг для самців і 374 мг/кг для самиць. У дослідження канцерогенності на мишах згідно з OECD 451 (протягом 18 місяців) NOAEL за загальнотоксикологічними показниками – 278 мг/кг (самців) і 317 мг/кг (самиць). Онкогенного ефекту в мишей і щурів не встановлено.

Флуоксапіпролін за тривалого впливу на організм щурів, мишей і собак чинить загаль-

studied in male rabbits. The research was conducted in accordance with OECD 404 and OECD 405 guidelines. Based on the experimental results, it was concluded that fluoxapiprolin does not cause an irritant effect on the skin and causes minimal irritation to the mucous membranes of the eyes in rabbits. Thus, according to the Hygienic Classification of Pesticides by Hazard Level (DSanPiN 8.8.1.002-98), the substance is classified as hazard class 4 for skin irritation and hazard class 3 for eye irritation.

The sensitizing effect of fluoxapiprolin was studied in female mice using the local lymph node assay (LLNA) according to OECD 429 recommendations. It was shown that fluoxapiprolin does not have a sensitizing effect on the organisms of the test animals and is classified as hazard class 4 for allergenic action (DSanPiN 8.8.1.002-98).

Fluoxapiprolin does not exhibit selective neurotoxic effects according to OECD 424. In acute exposure, the NOEL for rats in terms of neurotoxicity is > 2000 mg/kg.

In subacute dermal exposure, where fluoxapiprolin was applied to rats for 28 days (OECD 410), no mortality or clinical changes related to fluoxapiprolin exposure were recorded. The NOAEL of fluoxapiprolin for male and female rats in terms of general toxicological indicators was 1000 mg/kg.

In sub-chronic (90-day) oral exposure (according to OECD 408 and 409), the fluoxapiprolin NOEL for male rats was 891 mg/kg body weight/day, the NOEL for male mice was 882 mg/kg body weight/day, and the fluoxapiprolin NOAEL for male dogs was 892 mg/kg/day.

In experiments conducted according to OECD 453 guidelines (over 2 years) to study chronic toxicity and carcinogenicity, the NOAEL of fluoxapiprolin for rats based on symptoms of systemic toxicity was 288 mg/kg for males and 374 mg/kg for females. In carcinogenicity studies in mice according to OECD 451 (18 months), the NOAEL based on general toxicological indicators was 278 mg/kg (males) and 317 mg/kg (females). No oncogenic effects were observed in mice and rats.

Fluoxapiprolin, upon prolonged exposure to the bodies of rats, mice, and dogs, exerts a general toxic effect, which manifests

нотоксичну дію, яка проявляється зниженням споживання корму і приросту маси тіла.

Дослідження генотоксичної та мутагенної активності флуоксапіпроліну проведені в наступних тестах на індукцію:

- генних мутацій у *Salmonella typhimurium* (тест Еймса) *in vitro* (OECD 471);
- аберацій хромосом у лімфоцитарній клітинній лінії (V79) китайського хом'ячка *in vitro* (OECD 476);
- мікроядер (OECD 487) і хромосомних аберацій у лімфоцитах людини *in vitro* (OECD 473);
- мікроядер у клітинах кісткового мозку мишей *in vivo* (OECD 474).

В умовах проведених досліджень, генотоксичної та мутагенної дії флуоксапіпроліну не виявлено.

Дослідження впливу флуоксапіпроліну на репродуктивну функцію проведені відповідно до OECD 416 у тест-системі 2-ох поколінь на щурах при надходженні з кормом. За результатами проведеної роботи: флуоксапіпролін не чинить токсичної дії на репродуктивну функцію самиць і самців щурів. NOAEL для репродуктивної функції дорослих самців F0- і F1-поколінь, а також NOAEL для здатності виживання, росту та розвитку нащадків F1- і F2-поколінь (самців) становить після спарювання: 262 мг/кг/день для F0 та 318 мг/кг/день для F1 та для дорослих самиць і їхніх нащадків (після спарювання: 302 мг/кг/день для F0 та 334 мг/кг/день для F1; протягом гестації: 292 мг/кг/день для F0 та 289 мг/кг/день для F1; протягом лактації: 310 мг/кг/день для F0 та 297 мг/кг/день для F1).

Вивчення впливу флуоксапіпроліну на організм вагітних самиць і розвиток плоду проведено згідно з OECD 414 на двох видах лабораторних тварин: щурах і кролях. NOAEL для вагітних самиць кролів та щурів – 1000 мг/кг. Як вказують експерти з Австралії [3] в щурів була підвищена частота неповного окостеніння деяких черепних кісток, які вважаються відновлюваними та не призводять до остаточної втрати будь-якої форми або функції. Частота цих спостережень лише зросла порівняно з одночасним контролем на низькій і середній дозах. Виявлені ефекти були в межах, або трохи вище діапазону, який спостерігався в історичному контролі. Тому, ці спостереження вважалися, можливо, пов'язаними з впливом

as reduced feed consumption and body weight gain.

Genotoxic and mutagenic activity studies of fluoxapiprolin were conducted using the following tests to induce:

- gene mutations in *Salmonella typhimurium* (Ames test) *in vitro* (OECD 471);
- chromosomal aberrations in a lymphocytic cell line (V79) of Chinese hamster *in vitro* (OECD 476);
- micronuclei (OECD 487) and chromosomal aberrations in human lymphocytes *in vitro* (OECD 473);
- micronuclei in bone marrow cells of mice *in vivo* (OECD 474).

Under the conditions of the conducted studies, no genotoxic or mutagenic effects of fluoxapiprolin were detected.

Studies on the effect of fluoxapiprolin on reproductive function were carried out according to OECD 416 guidelines in a two-generation test system in rats with exposure through food. The results showed that fluoxapiprolin does not exert toxic effects on the reproductive function of male and female rats. The NOAEL for reproductive function in adult males of F0 and F1 generations, as well as NOAEL for the survival, growth, and development of F1 and F2 generation offspring (males), after mating, were as follows: 262 mg/kg/day for F0 and 318 mg/kg/day for F1. For adult females and their offspring, after mating: 302 mg/kg/day for F0 and 334 mg/kg/day for F1; during gestation: 292 mg/kg/day for F0 and 289 mg/kg/day for F1; during lactation: 310 mg/kg/day for F0 and 297 mg/kg/day for F1.

The study of the effect of fluoxapiprolin on pregnant females and fetal development was carried out in accordance with OECD 414 on two species of laboratory animals: rats and rabbits. The NOAEL for pregnant female rabbits and rats was 1000 mg/kg. As noted by experts from Australia [3], there was an increased frequency of incomplete ossification of some cranial bones in rats, which are considered reversible and do not lead to the permanent loss of any form or function. The frequency of these observations was only slightly higher than the control group at low and medium doses. These effects were within or slightly above the range observed in historical controls.

речовини, але не були несприятливими. Коментарів щодо ембріотоксичності та тератогенності у кролів не наведено.

Отже, згідно з ДСанПіН 8.8.1.002-98 [24] флуоксапіпролін за віддаленими ефектами дії: мутагенною і канцерогенною активністю та репродуктивною токсичністю відноситься до 4 класу небезпечності.

Основними шляхами метаболізму флуоксапіпроліну є: гідроксилування фенольного кільця, карбоксилування після дефторування дифторметильних фрагментів у піразольній групі, кон'югація з глюкуроною кислотою, цистеїном та метилсульфіновою кислотою.

Дослідження токсикокінетики в щурів показало, що радіоактивно мічений флуоксапіпролін (піразольною міткою) швидко абсорбується та виводиться з організму щурів обох статей. Через 48 годин основну частину радіоактивної мітки було екскретовано переважно з фекаліями (80-90 %) та сечею (2-6 %). Метаболізм флуоксапіпроліну був порівняним у самців і самиць щурів. Основними метаболітами були – флуоксапіпролін-піразол-ацетамід (плазма та нирки), флуоксапіпролін-піразолоцтова кислота (плазма та нирки), флуоксапіпролін-піперидин-карбонова кислота (нирки), флуоксапіпролін-4-ОН піперидин (печінка та нирки) та флуоксапіпролін-3-карбонова кислота (печінка) [25].

Проведено ряд досліджень метаболіту флуоксапіпроліну: 3,5-біс (дифлуорометил)-піразолоцтової кислоти, який є метаболітом флуоксапіпроліну у воді та ґрунті. За підстроного перорального впливу NOAEL для щурів – 1032 мг/кг маси тіла; в умовах проведених досліджень не проявив генотоксичної та мутагенної активності. Таким чином, цей метаболіт за мутагенною активністю відноситься до 4 класу небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98).

За даними експертів з Австралії [3], оскільки біологічні ефекти, які виявлені в процесі токсикологічних досліджень, не вважалися несприятливими, то базуючись на токсикокінетичному феномені, пов'язаному із насиченістю при пероральній абсорбції речовини, автори обґрунтували ДДД (ADI) флуоксапіпроліну на рівні 3 мг/кг маси тіла/добу, виходячи з отриманої кінетичної максимальної дози 300 мг/кг маси тіла/добу і коефіцієнта запасу 100.

Therefore, these observations were considered possibly related to the substance but were not deemed adverse. No comments on embryotoxicity or teratogenicity in rabbits were provided.

Thus, according to DSanPiN 8.8.1.002-98 [24], fluoxapiproleline, based on its remote effects of action: mutagenic and carcinogenic activity, and reproductive toxicity, is classified as hazard class 4.

The primary metabolic pathways of fluoxapiproleline include hydroxylation of the phenyl ring, carboxylation following defluorination of difluoromethyl fragments in the pyrazole group, and conjugation with glucuronic acid, cysteine, and methylsulfinic acid.

Toxicokinetic studies in rats showed that radiolabelled fluoxapiproleline (with a pyrazole label) is rapidly absorbed and excreted from the bodies of both male and female rats. Within 48 hours, the majority of the radioactive label was excreted primarily through feces (80-90%) and urine (2-6 %). The metabolism of fluoxapiproleline was comparable between male and female rats. The main metabolites were fluoxapiproleline-pyrazole-acetamide (plasma and kidneys), fluoxapiproleline-pyrazoloacetic acid (plasma and kidneys), fluoxapiproleline-piperidine-carboxylic acid (kidneys), fluoxapiproleline-4-OH piperidine (liver and kidneys), and fluoxapiproleline-3-carboxylic acid (liver) [25].

A series of studies were conducted on the fluoxapiproleline metabolite, 3,5-bis(difluoromethyl)-pyrazoloacetic acid, which is a metabolite of fluoxapiproleline in water and soil. Under subacute oral exposure, the NOAEL for rats was 1032 mg/kg body weight. In the conditions of the conducted studies, this metabolite did not exhibit genotoxic or mutagenic activity. Therefore, according to its mutagenic activity, this metabolite belongs to hazard class 4 (DSanPiN 8.8.1.002-98).

According to Australian experts [3], since the biological effects identified during toxicological studies were not considered adverse, the authors justified the Acceptable Daily Intake (ADI) of fluoxapiproleline at 3 mg/kg body weight/day, based on the kinetic maximum dose of 300 mg/kg body weight/day and a safety factor of 100.



## Деградація флуоксапіпроліну в об'єктах навколишнього середовища

Результати огляду даних відносно деградації флуоксапіпроліну у воді [3, 28] показують, що при вивченні процесів гідролізу в стерильних буферних розчинах у темряві при 25°C установлено, що речовина стійка в кислому та нейтральному середовищах (рН 4 і 7), але повільно гідролізується в лужному середовищі (рН 9).

Середня величина періоду напіврозпаду ( $T_{50}$ ) флуоксапіпроліну (феніл- та піразол-радіоактивно міченого [14C]) при водному фотолізі (лабораторні аеробні умови) становить 38,5 діб. Середні розрахункові  $T_{50}$  речовини в натурних умовах під впливом літнього сонячного випромінювання (Арізона, США та Греція) становлять від 87 до 136 діб.

При внесенні з використанням феніл- та піразол- радіоактивно міченого флуоксапіпроліну в дослідні мікроекосистеми двох різновидів (седимент-пісок та піщаний суглинок) встановлено  $T_{50}$  для водної фази приблизно 2 доби; для седиментарної фази – 23,4,7-55,7 доби; для модельних систем у цілому – 15,8-42,3 доби.

За цих умов вивчено шлях та основні продукти деградації флуоксапіпроліну при застосуванні піразольної мітки. Процес розпаду молекули відбувається шляхом розщеплення амідного зв'язку і утворенням метаболіту 3,5-біс (дифлуорометил)-піразолоцтової кислоти – 39,1 % для системи в цілому, 32,2 % у водній фазі та 13,8 % у седиментарній фазі. Кількість цього метаболіту в поверхневій воді сягає до 70 %. Подальший метаболізм відбувається наступним відщепленням частини оцтової кислоти, гідроксилуванням та окисненням дифторметильної групи з утворенням 3-(дифлуорометил)-піразол-5-карбонової кислоти у кількості 18,3 % в системі в цілому та 14,7 % у водній фазі; при застосуванні фенільної мітки – окисненням і утворенням метаболіту і 3-хлоро-2-3-[2-(2-оксопіперидін-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл феніл метанесульфону в кількості 17,2 % для системи в цілому та 16 % у седиментарній фазі.

Швидкість мінералізації флуоксапіпроліну досліджували в зразках поверхневої води з додатком седименту з внесеними концентраціями 8 і 40 мкг/л.  $T_{50}$  (враховуючи сумарні залишкові кількості речовини з водної фази

## Degradation of fluoxapiprolin in environmental objects

The review of data on fluoxapiprolin degradation in water [3, 28] shows that during hydrolysis studies in sterile buffer solutions in the dark at 25°C, the substance was stable in acidic and neutral environments (pH 4 and 7) but slowly hydrolysed in an alkaline environment (pH 9).

The average half-life ( $T_{50}$ ) of fluoxapiprolin (phenyl- and pyrazole-labelled [14C]) during aqueous photolysis under laboratory aerobic conditions was 38.5 days. The average calculated  $T_{50}$  in natural conditions under summer sunlight exposure (Arizona, USA, and Greece) ranged from 87 to 136 days.

When fluoxapiprolin, labelled with phenyl- and pyrazole-radioactive markers, was introduced into two types of experimental micro-ecosystems (sediment-sand and sandy loam), the  $T_{50}$  for the aqueous phase was approximately 2 days; for the sediment phase – 23.4-55.7 days; and for the entire model system – 15.8-42.3 days.

Under these conditions, the degradation pathway and main degradation products of fluoxapiprolin were studied using a pyrazole marker. The molecule breaks down through the cleavage of the amide bond, forming the metabolite 3,5-bis(difluoromethyl)-pyrazoloacetic acid, which accounted for 39.1 % of the total system, 32.2 % in the aqueous phase, and 13.8% in the sediment phase. The concentration of this metabolite in surface water reached up to 70%. Further metabolism occurs through the cleavage of part of the acetic acid, hydroxylation, and oxidation of the difluoromethyl group, forming 3-(difluoromethyl)-pyrazole-5-carboxylic acid, which accounted for 18.3% of the total system and 14.7% in the aqueous phase; when using the phenyl marker – through the oxidation and the formation of the metabolite 3-chloro-2-3-[2-(2-oxopiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-4,5-dihydro-1,2-oxazole-5-yl phenyl methane-sulfonate, which accounted for 17.2% in the total system and 16% in the sediment phase.

The mineralization rate of fluoxapiprolin was studied in samples of surface water with sediment added at concentrations of 8 and



за седименту) становив 2,8 і 41 діб для нижчої та вищої концентрації відповідно.

Представлені дані дозволяють віднести флуоксапіпролін до 1-го класу небезпечності за показником «стабільність у воді» (ДСанПіН 8.8.1.002-98).

За відомостями [3] щодо поведінки флуоксапіпроліну в повітрі він класифікується як нелетка речовина, з низьким тиском парів ( $4,5 \times 10^{-5}$  Па при 25 °С) та константою Генрі (0,24 Па·м<sup>3</sup>/моль). Встановлено  $T_{50}$  речовини в атмосферному повітрі – 0,14 дні (реакція з гідроксильними радикалами) за умов 12 годин сонячного світла/добу. Основний ґрунтовий метаболіт флуоксапіпроліну, має леткі властивості (тиск пари 1,2 Па при 25°С), але його розрахунковий  $T_{50}$  в повітрі складає 0,28 дні.

Деградація флуоксапіпроліну в ґрунті [3] вивчалась у лабораторному експерименті за аеробних умов (рН 5,5-7,5; % органічного вуглецю 0,7-4,7), без доступу світла на шести типах ґрунтів (піщаний суглинок, мулистий суглинок, глинистий суглинок, супісок) різними за механічним складом та фізико-хімічними властивостями з використанням трьох позицій радіоактивної мітки (феніл, піразол, тiazоліл). Період напіврозпаду досліджуваної речовини залежно від типу ґрунту становив від 13 до 81 діб. При цьому середня геометрична величина  $T_{50}$  у ґрунті в аеробних лабораторних умовах становила близько 30 діб. Деградація флуоксапіпроліну в більшості досліджень описувалась двофазною кінетикою (ДФОП) [3, 28, 30].

У процесі метаболізму в ґрунті флуоксапіпролін гідроксилюється з утворенням ряду метаболітів у результаті розщеплення амідного зв'язку та формування метаболіту 3,5-біс(дифлуорометил)-піразолоцтової кислоти (макс. 24 % в аеробних та макс. 25 % в анаеробних умовах) з подальшим метаболізмом частини оцтової кислоти до 3,5-біс(дифлуорометил)-1Н-піразолу (макс. 22 %). Основні метаболіти, які утворюються з мітками за фенілом і тiazолілом, після розщеплення амиду в аеробних умовах – 3-хлоро-2-3-[2-(піперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-4,5-дигідро (макс. 17 %) і 3-хлоро-2-3-[2-(2-оксопіперидин-4-іл)-1,3-тіазол-4-іл]-4,5-дигідро-1,2-оксазол-5-іл феніл метанесульфат (макс. 14,7 %).

Через 120-125 діб мінералізація флуоксапіпроліну була значною (до 11-33 %), а зв'язані залишки становили від 21 до 38 %. Кін-

40 µg/L. The  $T_{50}$  (considering the total residual amounts of the substance from the aqueous phase and sediment) was 2.8 and 41 days for the lower and higher concentrations, respectively.

The presented data allow fluoxapiprolin to be classified as hazard class 1 for the indicator "stability in water" (DSanPiN 8.8.1.002-98).

According to the data [3] on the behaviour of fluoxapiprolin in the air, it is classified as a non-volatile substance with low vapour pressure ( $4.5 \times 10^{-5}$  Pa at 25°C) and a Henry's constant of 0.24 Pa·m<sup>3</sup>/mol. The  $T_{50}$  of the substance in atmospheric air is 0.14 days (reaction with hydroxyl radicals) under 12 hours of sunlight per day. The main soil metabolite of fluoxapiprolin exhibits volatile properties (vapour pressure of 1.2 Pa at 25°C), but its calculated  $T_{50}$  in air is 0.28 days.

Fluoxapiprolin degradation in soil [3] was studied in a laboratory experiment under aerobic conditions (pH 5.5-7.5; organic carbon content 0.7-4.7 %), without light exposure, on six soil types (sandy loam, silty loam, clay loam, and loamy sand) with different mechanical compositions and physicochemical properties. Three positions of radioactive labelling (phenyl, pyrazole, thiazole) were used. The half-life of fluoxapiprolin varied from 13 to 81 days, depending on the soil type. The geometric mean  $T_{50}$  in soil under aerobic laboratory conditions was approximately 30 days. Most studies described fluoxapiprolin degradation using two-phase degradation kinetics (DFOP) [3, 28, 30].

In soil metabolism, fluoxapiprolin undergoes hydroxylation, leading to the formation of several metabolites through the cleavage of the amide bond and the formation of 3,5-bis(difluoromethyl)-pyrazoloacetic acid (up to 24 % in aerobic and 25 % in anaerobic conditions), followed by the metabolism of part of the acetic acid to 3,5-bis(difluoromethyl)-1H-pyrazole (up to 22 %). The main metabolites formed from the phenyl and thiazole labels after amide bond cleavage under aerobic conditions include 3-chloro-2-3-[2-(piperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-4,5-dihydro compound (up to 17 %) and 3-chloro-2-3-[2-(2-oxopiperidin-4-yl)-1,3-thiazol-4-yl]-4,5-dihydro-1,2-oxazole-5-yl phenyl metha-

цеві продукти розпаду – не екстраговані залишки та  $\text{CO}_2$ .

При вивченні фотолізу діючої речовини в ґрунті швидкість розпаду практично не відрізнялась від контрольних зразків без доступу світла, тому можна передбачити, що фотодеградація в ґрунті не буде істотним механізмом розпаду флуоксапіпроліну. Середня величина  $T_{50}$  флуоксапіпроліну при вивченні фотолізу в лабораторних умовах становить 50 діб. Розраховані  $T_{50}$  речовини в натурних умовах під впливом літнього сонячного випромінювання (Арізона, США та Греція) становлять від 133-205 діб [28].

За даними серії польових досліджень дисипації (у північній та південній Європі) деградація флуоксапіпроліну в ґрунті, у більшості з них, мала тенденцію до двофазної кінетики та описувалась кінетикою SFO у 2 дослідженнях [30]. Деградація відбувалася швидше в південних регіонах порівняно з північними. Були встановлені  $T_{50}$  від 30 до 209 діб [3].

Враховуючи, що згідно з принципами ЄС персистентність речовини оцінюється за величинами  $T_{50}$ , отриманими при проведенні лабораторних досліджень [31], за показником "стабільність у ґрунті" відповідно до ДСанПіН 8.8.1.002-98 флуоксапіпролін може бути віднесений до пестицидів 2 класу небезпечності (стійких речовин).

Процеси адсорбції та десорбції флуоксапіпроліну досліджені на різних типах ґрунтів, що відрізнялися механічним складом та вмістом органічної речовини. Найнижча геометрична константа сорбції органічним вуглецем ( $K_{oc}$ ) складає 279 мл/г, що свідчить про середню мобільність речовини в ґрунті [26, 28]. Міграції речовини за ґрунтовим профілем не спостерігалось, а діюча речовина концентрувалася у верхньому (10 см) шарі ґрунту при всіх дослідженнях.

Оцінка ризику з використанням моделювання FOCUS [30] показала, що незважаючи на досить низькі значення  $K_{oc}$  метаболітів речовини, міграція за ґрунтовим профілем та в ґрунтові води не прогнозується внаслідок швидкої руйнації в ґрунті (в жодному з вивчених сценаріїв концентрації PECGW у ґрунтових водах не перевищували 0,1 мкг/л) [28].

Враховуючи фізико-хімічні властивості (низьку розчинність у воді – 0,08 мг/л), гігієнічну оцінку (стійкість і міграційну здат-

nesulfonate (up to 14.7 %)

After 120-125 days, fluoxapiprolin mineralization was significant (up to 11-33 %), while bound residues accounted for 21-38 %. The final degradation products were non-extractable residues and  $\text{CO}_2$ .

When studying the photolysis of fluoxapiprolin in soil, the degradation rate was nearly identical to control samples without light exposure, indicating that photodegradation in soil is not a significant degradation mechanism. The average  $T_{50}$  for fluoxapiprolin photolysis under laboratory conditions is 50 days, while the calculated  $T_{50}$  under natural summer sunlight (Arizona, USA, and Greece) is 133-205 days [28].

According to a series of field dissipation studies (conducted in northern and southern Europe), the degradation of fluoxapiprolin in soil mostly followed a two-phase kinetic pattern and was described by SFO kinetics in two studies [30]. Degradation occurred faster in southern regions compared to northern ones, with  $T_{50}$  values ranging from 30 to 209 days [3].

Considering that, according to the EU principles, the persistence of a substance is assessed based on  $T_{50}$  values obtained from laboratory studies [31], fluoxapiprolin can be classified as hazard class 2 pesticide (persistent substance) according to the sanitary regulations DСанПіН 8.8.1.002-98 based on the "stability in soil" indicator.

The adsorption and desorption processes of fluoxapiprolin were studied on various soil types with different mechanical compositions and organic matter content. The lowest geometric organic carbon sorption constant ( $K_{oc}$ ) was 279 ml/g, indicating moderate mobility of the substance in soil [26, 28]. No migration through the soil profile was observed, as the active ingredient concentrated in the upper (10 cm) soil layer in all studies.

The risk assessment using FOCUS [30] modelling showed that, despite the relatively low  $K_{oc}$  values of the substance's metabolites, migration through the soil profile and into groundwater is not expected due to rapid degradation in the soil (in none of the studied scenarios did the PECGW concentrations in groundwater exceed 0.1  $\mu\text{g/L}$ ) [28].

Considering the physicochemical proper-

ність) та низькі рекомендовані ефективні норми витрати діючої речовини (60 г д.р/га) її міграція за ґрунтовим профілем, у ґрунтові та поверхневі води в натурних умовах є малоімовірною.

### Висновки

За результатами проведеного аналізу даних літератури з токсиколого-гігієнічної оцінки флуоксапіпролін згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) за гострою пероральною та дермальною токсичністю відноситься до 4 класу небезпечності, інгаляційною токсичністю – до 2, подразливою дією на шкіру – до 4 і на слизові оболонки очей – до 3, алергенною дією – до 4; за мутагенною і канцерогенною активністю та репродуктивною токсичністю – до 4 класу небезпечності.

Флуоксапіпролін за умов тривалого впливу на організм щурів, мишей і собак чинить загальнотоксичну дію, яка проявляється зниженням споживання корму та приросту маси тіла.

Досліджувана діюча речовина за критерієм «стабільність у воді» належить до пестицидів 1 класу небезпечності, за критерієм "стабільність у ґрунті" – до 2 класу небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98).

Таким чином, за сукупністю токсикологічних та гігієнічних властивостей можна зробити висновок, що інтегральний клас небезпечності нової діючої речовини пестицидів флуоксапіпроліну за лімітуючим параметром інгаляційної токсичності – 2 з приміткою «високостійкий у воді».

Проведена нами експертно-аналітична робота буде використана в подальших дослідженнях з обґрунтування вимог безпеки та розробки медико-санітарних нормативів (ГДК (гранично допустимих концентрацій) у воді, ґрунті, повітрі робочої зони та атмосферному повітрі, максимально допустимих рівнів, термінів очікування до збору врожаю оброблених сільськогосподарських культур, а також термінів виходу (відновлення робіт на оброблених площах) при застосуванні фунгіцидів на основі флуоксапіпроліну в сільському господарстві України.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ties (low water solubility – 0.08 mg/L), hygienic assessment (stability and migration potential), and the low recommended effective application rate of the active ingredient (60 g a.i./ha), its migration through the soil profile and into groundwater and surface water under natural conditions is unlikely.

### Conclusions

Based on the analysis of literature data on the toxicological and hygienic assessment of fluoxapiprolin, according to the Hygienic Classification of Pesticides by Hazard Level (DSanPiN 8.8.1.002-98), fluoxapiprolin is classified as follows: acute oral and dermal toxicity – hazard class 4, inhalation toxicity – hazard class 2, irritant effect on skin – hazard class 4, irritant effect on eye mucous membranes – hazard class 3, allergenic effect – hazard class 4, mutagenic, carcinogenic activity, and reproductive toxicity – hazard class 4.

Fluoxapiprolin, under prolonged exposure to the bodies of rats, mice, and dogs, exhibits general toxic effects, manifested by reduced feed consumption and body weight gain.

By the criterion of "stability in water", fluoxapiprolin belongs to hazard class 1 pesticides, by the criterion of "stability in soil", it belongs to hazard class 2 pesticides (DSanPiN 8.8.1.002-98).

Therefore, based on the toxicological and hygienic properties, it can be concluded that the integrated hazard class of fluoxapiprolin is class 2, with a note indicating its high stability in water.

The expert-analytical work conducted will be used in further research to justify safety requirements and develop sanitary and hygienic standards (MAC – Maximum Allowable Concentrations in water, soil, workplace air, and atmospheric air; Maximum Residue Levels), pre-harvest intervals for treated crops, and re-entry periods for agricultural areas treated with fluoxapiprolin-based fungicides in Ukrainian agriculture.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.



**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ/REFERENCES**

1. Державний реєстр пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. [Електронний ресурс]. (дата оновлення 23.01.25) Режим доступу: URL: <https://mepr.gov.ua/upravlinnya-vidhodamy/derzhavnyj-reyestr-pestytsydiv-i-agrohikativ-dozvolenyh-do-vykorystannya-v-ukrayini>. [State Register of Pesticides and Agrochemicals Allowed for Use in Ukraine. [Electronic resource]. (updated on 01/23/25) Access mode: URL: <https://mepr.gov.ua/upravlinnya-vidhodamy/derzhavnyj-reyestr-pestytsydiv-i-agrohikativ-dozvolenyh-do-vykorystannya-v-ukrayini>].
2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України 07 червня 2024 року № 992. ЗМІНИ до Гігієнічних нормативів і регламентів безпечного застосування пестицидів і агрохімікатів, затверджених наказом Міністерства охорони здоров'я України від 02 лютого 2016 року № 55. Електронний ресурс. Режим доступу: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/3b84e156-47d4-402e-910a-203b3b62a1d5/dn\\_992\\_07062024\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/3b84e156-47d4-402e-910a-203b3b62a1d5/dn_992_07062024_dod.pdf). [Order of the Ministry of Health of Ukraine dated June 7, 2024 No. 992. AMENDMENTS to the Hygienic Standards and Regulations for the Safe Use of Pesticides and Agrochemicals, approved by Order of the Ministry of Health of Ukraine dated February 2, 2016 No. 55. Electronic resource. Access mode: [https://moz.gov.ua/storage/uploads/3b84e156-47d4-402e-910a-203b3b62a1d5/dn\\_992\\_07062024\\_dod.pdf](https://moz.gov.ua/storage/uploads/3b84e156-47d4-402e-910a-203b3b62a1d5/dn_992_07062024_dod.pdf)].
3. Public Release Summary on the evaluation of the new active constituent fluoxapiprolin in the product Xivana Prime 20 SC Fungicide. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. 2022 (APVMA website) [Electronic resource]. URL: [https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/publication/98651-ublic\\_release\\_summary\\_on\\_the\\_evaluation\\_of\\_the\\_new\\_active\\_constituent\\_fluoxapiprolin\\_in\\_the\\_product\\_xivana\\_prime\\_20\\_sc\\_fungicide.pdf](https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/publication/98651-ublic_release_summary_on_the_evaluation_of_the_new_active_constituent_fluoxapiprolin_in_the_product_xivana_prime_20_sc_fungicide.pdf).
4. Acute reference doses (ARfD) for agricultural and veterinary chemicals used in food producing crops or animals. Edition 2/2024. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority [Electronic resource]. URL: <https://www.apvma.gov.au/sites/default/files/2024.pdf>.
5. New Zealand Food Safety Discussion Paper No: 2023/03. Proposals to Amend the New Zealand (Maximum Residue Levels for Agricultural Compounds). Food Notice [Electronic resource]. URL: <http://www.mpi.govt.nz/news-and-resources/publications>.
6. Food Notice: Maximum Residue Levels for Agricultural Compounds. Ministry for Primary Industries (MPI) New Zealand Food Safety. 2023 [Electronic resource]. URL: <https://www.mpi.govt.nz/dmsdocument/19550-maximum-residue-levels-foragricultural-compounds>.
7. EPA Staff Report. Application for approval to import or manufacture Xivana for release APP204042. 2022 [Electronic resource]. URL: [https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hsnoar/APP204042/APP204042\\_Staff\\_Report.pdf](https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hsnoar/APP204042/APP204042_Staff_Report.pdf).
8. Marchand PA. EU Chemical Plant Protection Products in 2023: Current State and Perspectives. *Agrochemicals*. 2023;2(1):106–17. [Electronic resource]. URL:<https://doi.org/10.3390/agrochemicals2010008>.
9. Priority list of pesticides for evaluation by joint FAO/WHO food standards programme. Codex Alimentarius commission report of the 54th session of the codex committee on pesticide residues. 2023 [Electronic resource]. URL: [https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspac.e.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FX-718-54%252FREPORT%252FFINAL%252FBREPORT%252BCORRIGENDUM%252FREP23\\_PR54e\\_CORR.pdf](https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/sh-proxy/en/?lnk=1&url=https%253A%252F%252Fworkspac.e.fao.org%252Fsites%252Fcodex%252FMeetings%252FX-718-54%252FREPORT%252FFINAL%252FBREPORT%252BCORRIGENDUM%252FREP23_PR54e_CORR.pdf).
10. FEDERAL REGISTER, US. Environmental Protection Agency. Pesticide Product Registration; Receipt of Applications for New Active Ingredients. Federal Register / Vol. 88, № 121 on 06/26/2023 [Electronic resource]. URL: <https://www.federalregister.gov/documents/2023/06/26/2023-13426/pesticide-product-registration-receipt-of-applications-for-new-active-ingredients-may-2023>
11. Miao J, Li C, Liu X, Zhang X, Li G, Xu W, et al. Activity and Resistance-Related Point Mutations in Target Protein PcORP1 Fluoxapiprolin in *Phytophthora capsici*. *J Agric Food Chem*. 2021;69(13): 3827–35. DOI:10.1021/acs.jafc.0c05119.
12. Cohen Y, Rubin AE, Galperin M. Effective control of two genotypes of *Phytophthora infestans* in the field by three oxathiapiprolin fungicidal mixtures. *PLoS ONE*. 2021;16(10):e0258280 [Electronic resource]. URL: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0258280>.
13. Bian Q, Zhao RQ, Peng XJ, Gao LJ, Zhou GN, Yu SJ, et al. Design, Synthesis, and Fungicidal Activities of Novel Piperidyl Thiazole Derivatives Containing Oxime Ether or Oxime Ester Moieties. *J Agric Food Chem*. 2021;69(13):3848–58. DOI: 10.1021/acs.jafc.0c07581.
14. Li C, Liu X, Liu Z, Hu S, Xue Z, Fu Y, et al. Resistance Risk and Novel Resistance-Related Point Mutations in Target Protein PiORP1 of Fluoxapiprolin in *Phytophthora infestans*. *J Agric Food Chem*. 2022;70(16):4881–8. DOI: 10.1021/acs.jafc.1c08199.
15. Chauhan NR, Parmar CR, Patel MS, Kalsariya RL, Parmar KD. Determination of Fluoxapiprolin+Fluopicolide Residue and Its Dissipation Kinetics in/on Tomato by Liquid Chromatographic Technique OP (S10) 23. *J Mycol Pl Pathol*. 2023;2(53):202–3.
16. Bhardwaj AK, Mandal K, Sharma S, Kang BK. Method validation and residue analysis of fluoxapiprolin and its metabolites on tomato by QuEChERS method combination with liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *International Journal of Environmental Analytical Chemistry*. 2024;16:1–16. <https://doi.org/10.1080/03067319.2024.2344710>.
17. Litoriya NS, Kalasariya RL, Parmar KD, Patel JH, Patel SH, Chaudhary NN, et al. Dissipation and dietary risk assessment of fluoxapiprolin (and its metabolites) residues in cucumber and tomato samples under field conditions. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess*. 2024;41:1–13. DOI: 10.1080/19440049.2024.2380918.
18. Wei Sun, Anjing Liao, Li Lei, Xu Tang, Ya Wang, Jian Wu. Research progress on piperidine-containing compounds as

- agrochemicals. Chinese Chemical Letters. 2024. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2024.109855> [Electronic resource]. URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1001841724003747>.
19. Li C, Tian S, Fu Y, Li Y, Miao J, Peng Q, et al. Activity of OSBPI fungicide fluoxapiprolin against plant-pathogenic oomycetes and its systemic translocation in plants, Pesticide Biochemistry and Physiology. 2024;204:106085. [Electronic resource]. URL: <https://doi.org/10.1016/j.pestbp.2024.106085>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0048357524003183>).
20. Cohen Y, Galperin M. Comparative efficacy of oxathiapiprolin-based fungicides in controlling late blight in field-grown potatoes induced by mixed mefenoxam-sensitive and resistant genotypes of *Phytophthora infestans*, Crop Protection. 2024;179(10):106599. [Electronic resource]. URL: <https://doi.org/10.1016/j.cropro.2024.106599>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261219424000279>.
21. Jeschke P. Recent developments in fluorine-containing pesticides. Pest Manag Sci. 2024;80:3065–87. <https://doi.org/10.1002/ps.7921>.
22. Ivanova L, Prodanchuk M, Kravchuk O, Zvarych H. Consumer risk assessment of new fungicide fluoxapiprolin residues in Ukraine. Toxicology Letters. Official Journal of EUROTOX. 58th Congress of the European Societies of Toxicology (EUROTOX 2024). Toxicology – a quest for safer chemicals and medicines, Copenhagen, Denmark. 8–11 September 2024; P. S 260
23. Іванова ЛП, Медведєв ВІ, Павленко ІП, Зварич ГВ. Розробка гранично допустимої концентрації флуоксапіпроліну у воді водойм. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Екологічні та гігієнічні проблеми сфери життєдіяльності людини» (Київ, 13 березня 2024 р.) За заг. ред. член-кор. НАМН України, професора С.Т. Омельчука. К.: МВЦ «Медінформ», 2024. С. 113–4. [Ivanova LP, Medvedev VI, Pavlenko IP, Zvarych GV. Development of the maximum permissible concentration of fluoxapiprolin in water reservoirs. Materials of the scientific and practical conference with international participation “Ecological and hygienic problems of the sphere of human life” (Kyiv, March 13, 2024) Under the general editorship of corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, professor S.T. Omelchuk. Kyiv: IEC “Medinform”, 2024. P. 113–4].
24. Пестициди. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПін 8.8.1.002 – 98. [затв. Постановою МОЗ України 28.09.98 №2]. 36. Важливих офіційних матеріалів з санітарних та протиепідемічних питань. Київ. 2000;9(1):249–66. Pesticides. Hygienic classification of pesticides by degree of hazard: DSanPin 8.8.1.002 – 98. [approved by the Resolution of the Ministry of Health of Ukraine of 28.09.98 No. 2]. Collection of important official materials on sanitary and anti-epidemic issues. Kyiv. 2000;9(1):249–66].
25. Petition for Tolerance. Fluoxapiprolin, 2023 [Electronic resource]. URL: <https://www.regulations.gov/document/EPA-HQ-OPP-2022-0980-0003>.
26. The University of Hertfordshire Agricultural Substances Databases - Background and Support Information PPDB/BPDB/VSDDB Version: April 2024 [Electronic resource]. URL: [http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/docs/Background\\_and\\_Support.pdf](http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/docs/Background_and_Support.pdf)
27. Проданчук МГ, Кравчук ОП, Іванова ЛП, Гринько АП, Багацька ОМ. Розробка методичних підходів до нормування пестицидів в рослинних оліях Єдине здоров'я та проблеми харчування України. 2022;1(56):7–18. [Prodanchuk MG, Kravchuk OP, Ivanova LP, Hrynko AP, Bahatska OM. Development of methodological approaches to the regulation of pesticides in vegetable oils. Unified Health and Nutrition Problems of Ukraine. 2022;1(56):7–18].
28. Science Memorandum for application to import or manufacture Xivana for release, 2021 [Electronic resource]. URL: [https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hsno-ar/APP204042/APP204042\\_Science\\_28randum.pdf](https://www.epa.govt.nz/assets/FileAPI/hsno-ar/APP204042/APP204042_Science_28randum.pdf).
29. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4 Health Effects [Electronic resource]. URL: [http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects\\_20745788](http://www.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-guidelines-for-the-testing-of-chemicals-section-4-health-effects_20745788) [2016/06/03 11:27:04].
30. Boesten J, Aden K, Beigel C, Beulke S, Dust M, Dyson J et al. Guidance Document on Estimating Persistence and Degradation Kinetics from Environmental Fate Studies on Pesticides in EU Registration: Report of the FOCUS Work Group on Degradation Kinetics, EC Document Reference Sanco/10058/2005 version 2.0. 2006. [Electronic resource]. URL: [https://esdac.jrc.ec.europa.eu/public\\_path/projects\\_data/focus/dk/docs/finalreportFOCDegKinetics.pdf](https://esdac.jrc.ec.europa.eu/public_path/projects_data/focus/dk/docs/finalreportFOCDegKinetics.pdf).
31. EFSA Guidance Document for evaluating laboratory and field dissipation studies to obtain DegT50 values of active substances of plant protection products and transformation products of these active substances in soil - European Food Safety Authority (EFSA). 2014;12(5):3662. URL: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2014.3662>.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

**Іванова Любов Петрівна** – кандидатка медичних наук, провідна наукова співробітниця відділу «Інститут екогієни і токсикології пестицидів і агрохімікатів» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України».

Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

E-mail: [plr.medved@gmail.com](mailto:plr.medved@gmail.com), ORCID: 0000-0002-7942-5989.

**Жмілько Петро Григорович** – доктор біологічних наук, професор, завідувач відділу «Інститут експериментальної токсикології та медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. E-mail: p.zhinko.medved@gmail.com. ORCID 0000-0001-7314-9947.

**Лисенко Олена Сергіївна** – біолог відділу «Інститут експериментальної токсикології та медико-біологічних досліджень» Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. E-mail: elena.urupa@gmail.com. ORCID: 0009-0001-6314-4103.

**Хількевич Тетяна Валеріївна** – кандидатка біологічних наук, старша наукова співробітниця відділу наукових основ аналізу ризику хімічних факторів Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України». Адреса: вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна. E-mail: Khilkevych.medved@gmail.com, ORCID: 0009-0006-7526-0925.

#### ІНФОРМАЦІЯ ПРО ВНЕСОК КОЖНОГО АВТОРА / INFORMATION ON CONTRIBUTION OF EACH AUTHOR

Л.П. Іванова / L. Ivanova<sup>A, B, C, E</sup>

П.Г. Жмілько / P. Zhminko<sup>E, F</sup>

О.С. Лисенко / O. Lysenko<sup>C</sup>

Т.В. Хількевич / T. Khilkevych<sup>F</sup>

*Стаття надійшла до редакції 03 лютого 2024 р*

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Liubov Ivanova** – Candidate of Medical Sciences, leading researcher in the Institute of Ecotoxicology and Pesticide Hygiene of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: plp.medved@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7942-5989.

**Petro Zhminko** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Institute of Experimental Toxicology and Biomedical Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: p.zhinko.medved@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7314-9947.

**Olena Lysenko** – biologist in the Institute of Experimental Toxicology and Biomedical Research of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: elena.urupa@gmail.com. ORCID: 0009-0001-6314-4103.

**Tetiana Khilkevych** – Candidate of Biological Sciences, senior researcher in the Department of Scientific Basis for Chemical Risk Analysis of the L.I. Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine. Email: Khilkevych.medved@gmail.com. ORCID: 0009-0006-7526-0925.

*The article was received by the editorial office on February 3, 2024.*