



**О.П. Кравчук, В.І. Медведєв, А.П. Гринько, О.М. Багацька,
Л.П. Іванова, Г.В. Зварич, В.Г. Лишавський**
Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової
та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України»,
м. Київ, Україна

ВИВЧЕННЯ ЗАЛИШКОВИХ КІЛЬКОСТЕЙ ФЛОНІКАМІДУ В ЯБЛУКАХ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ МЕДИКО-САНІТАРНИХ НОРМАТИВІВ БЕЗПЕЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ІНСЕКТИЦИДУ НА ЙОГО ОСНОВІ

Резюме. Флонікамід – новий системний піридинкарбоксамідний інсектицид із селективною активністю проти широкого спектра комах на різних сільськогосподарських культурах. В Україні проведено польові випробування з метою обґрунтування можливості його безпечного використання для захисту яблунь.

Матеріали та методи. Вивчення динаміки вмісту залишкових кількостей флонікамід у яблуках та яблучному соку проводилися в Степовій зоні України протягом двох вегетаційних сезонів 2019-2020 рр. за триразового застосування інсектициду з нормою витрати 0,07 кг/га.

Залишкові кількості флонікамід у яблуках та яблучному соку визначалися методом високоефективної рідинної хроматографії (ВЕРХ) з ультрафіолетовим (УФ) детектуванням. Межі кількісного визначення (МКВ) методом ВЕРХ у яблуках та яблучному соку – 0,01 мг/кг.

Результати. За період досліджень 2019-2020 рр. у врожаї яблук та соку з них кількість флонікамід (як суми флонікамід та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) становила 0,019-0,071 мг/кг і 0,017-0,032 мг/кг відповідно. Після застосування інсектициду рекомендований строк очікування до збору врожаю яблук – 35 днів.

Зменшення вмісту флонікамід у яблуках відбувається за експоненційною кривою відповідно до рівняння кінетики першого порядку. Розрахований період напіврозпаду (T50) для яблук становить для флонікамід 23 доби, флонікамід (як суми флонікамід та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) – 27 днів.

Можливе добове надходження флонікамід в організм людини з яблуками та яблучним соком становить 9,5 % від рівня безпечного надходження з харчовим раціоном (6,6 % від його допустимого добового надходження).

Обґрунтовано максимально допустимі рівні вмісту флонікамід: яблука – 0,3 (сума флонікамід та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід, (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг для кожної сполуки); яблучний сік – 0,03 мг/кг (сума флонікамід та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід)

Висновки. Флонікамід за показником деградації в яблунях відноситься до пестицидів 2 класу небезпечності. Затверджені МДР безпечного вмісту діючої речовини в яблуках та яблучному соку та період очікування до збору врожаю забезпечують безпечність використання інсектициду на основі флонікамід.

Ключові слова: флонікамід, залишкові кількості, хроматографія, польові випробування.

O. Kravchuk, V. Medvediev, A. Hrynkо P., O. Bahatska, L. Ivanova, H. Zvarych, V. Lyshavsky
L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food
and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise)

STUDY OF RESIDUAL AMOUNTS OF FLONICAMIDE IN APPLES AND JUSTIFICATION OF MEDICAL AND SANITARY STANDARDS FOR THE SAFE USE OF INSECTICIDE BASED ON IT

Abstract. Flonicamid is a new systemic pyridine carboxamide insecticide with selective activity against a wide range of insects on various agricultural crops. In Ukraine, field tests were conducted to justify the possibility of its safe use for the protection of apple trees.

Materials and Methods. The content dynamics of flonicamid residual amounts in apples and apple juice was studied in the steppe zone of Ukraine during two growing seasons of 2019-2020 with three times of insecticide use with a consumption rate of 0.07 kg/ha.

The residual amounts of flonicamid in apples and apple juice were determined by high-performance liquid chromatography (HPLC) with ultraviolet (UV) detection. The limits of quantitative determination (LQ) by HPLC in apples and apple juice are 0.01 mg/kg.

Results. During the research period 2019-2020, the amount of flonicamid in the yield of apples and juice from them (as the sum of flonicamid and TFNA and TFNG metabolites in terms of flonicamid) was 0.019-0.071 mg/kg and 0.017-0.032 mg/kg, respectively. After applying the insecticide, the recommended waiting period before harvesting apples is 35 days.

The decrease in the flonicamid content in apples occurs on an exponential curve in accordance with the first-order kinetic equation. The calculated half-life (T_{50}) for apples is 23 days for flonicamid, and 27 days for flonicamid (as the sum of flonicamid and TFNA and TFNG metabolites in terms of flonicamid).

The possible daily intake of flonicamid in the human body with apples and apple juice is 9.5% of the level of safe intake with the diet (6.6% of its permissible daily intake).

The maximum permissible levels of flonicamid content are justified: apples – 0.3 (the sum of flonicamid and TFNA and TFNG metabolites in terms of flonicamid, (LQ by HPLC – 0.01 mg/kg for each compound); apple juice – 0.03 mg / kg (the sum of flonicamid and TFNA and TFNG metabolites in terms of flonicamid).

Conclusions. Flonicamid belongs to the hazard class 2 pesticides in terms of degradation in apple trees. The MPL-approved safe content of the active substance in apples and apple juice and the waiting period before harvesting ensure the safety of using a flonicamid-based insecticide.

Keywords: flonicamid, residual amounts, chromatography, field tests.

Вступ. Флонікамід – новий системний піридин-карбоксамідний інсектицид із селективною активністю проти широкого спектру комах. За механізмом дії є хордотональним модулятором, який порушує передачу нервового імпульсу, перешкоджає можливості харчування шкідників та протягом доби викликає їхню масову загибель.

Висока ефективність речовини також обумовлена здатністю рухатись в рослині як з висхідним потоком ксилемою, так і проникати трансламінарно, зокрема у важкодоступні частини рослини (скручені листки чи пазухи), впливати на імаго і личинки комах. Перевага сполуки — відсутність фітотоксичної дії [1].

На світовому ринку флонікамід використовується для боротьби зі шкідниками на широкому спектрі сільськогосподарських культур (яблуні, персики, хміль, капуста, бавовник, пшениця, картопля та ін.). В Україні проведено польові випробування з метою обґрунтування можливості його безпечного використання для захисту яблунь. Основними завданнями цих досліджень були вивчення та оцінка залишкових кількостей флонікаміду в яблуках.

Мета. Дослідження залишкових кількостей флонікаміду в яблуках та яблучному соку, обґрунтування медико-санітарних нормативів у них та терміну очікування до збору врожаю після застосування інсектициду.

Матеріали та методи. Хімічна назва і фізико-хімічні властивості флонікаміду наведені в табл. 1.

Гігієнічна оцінка флонікаміду ґрунтувалась на результатах власних досліджень та даних літератури [3, 5-7]. Дослідження вмісту залишкових кількостей флонікаміду в яблуках після обробки, обґрунтування максимально допустимих рівнів (МДР) вмісту в яблуках та яблучному соку виконано відповідно до основних міжнародних та вітчизняних принципів [8-9], а також відповідно до розроблених методичних вказівок. Межі кількісного визначення (МКВ) методом високоефективної рідинної хроматографії

Introduction. Flonicamid is a new systemic pyridine carboxamide insecticide with selective activity against a wide range of insects. By its mechanism of action, it is a chordotonal modulator, which disrupts the transmission of nerve impulses, prevents the possibility of feeding pests and causes their mass death during the day.

The high efficiency of the substance is also due to the ability to move in the plant both with an upward flow of xylem and to penetrate translaminar, in particular into hard-to-reach parts of the plant (twisted leaves or sinuses), to affect imagoes and insect larvae. The advantages of the compound include the absence of its phytotoxic effect [1].

On the world market, flonicamid is used for pest control on a wide range of agricultural crops (apple trees, peaches, hops, cabbage, cotton, wheat, potatoes, etc.). In Ukraine, field tests were conducted to justify the possibility of its safe use for the protection of apple trees. The main objectives of these studies were to study and evaluate the residues of flonicamid in apples.

Aim. The study of the flonicamid residues in apples and apple juice, justification of health standards in apples and apple juice, and the waiting period before harvesting after insecticide application.

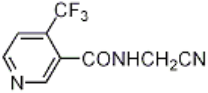
Materials and Methods. The chemical name and physical and chemical properties of flonicamid are given in Table 1.

Hygienic assessment of flonicamid was carried out based on the results of our own studies and literature data [3, 5-7]. Conducting studies of the content of flonicamid residues in apples after processing, justifying the maximum permissible levels (MPL) of content in apples and apple juice were performed in accordance with the main international and domestic principles [8-9].

The content of flonicamid in apples and apple juice was determined in accordance with the developed guidelines. The limits of quantitative determination (LOQ) by high – performance liquid chromatography

Таблиця 1/Table 1

Фізико-хімічні властивості флонікамід [2-4] / Physical and chemical properties of flonicamid [2-4]

Показники, одиниці вимірювання / Indicators, units of measurement	Values / Значення
Хімічна назва Chemical name	- N-ціанометил - 4 - (трифлуорометил) нікотинамід (IUPAC); - N - (ціанометил) - 4 - (трифлуорометил) - 3-піридин карбоксамід (CA)
Структурна формула Structural formula	
CAS RN	158062-67-0
Відносна молекулярна маса Relative molecular weight	229,2
Емпірична формула Empirical formula	C ₉ H ₆ F ₃ N ₃ O
Агрегатний стан, колір, запах Aggregate state, color, smell	білий кристалічний порошок без запаху odourless white crystalline powder
Температура, плавлення °C Temperature, melting °C	157,5
Тиск пари, мПа (20-25 °C) Steam pressure, mPa (20-25 °C)	9,43 × 10 ⁻⁴ (20 °C); 2,55 × 10 ⁻⁶ (25 °C)
Розчинність у воді (20-25 °C), г/л Solubility in water (20-25 °C), g/l	5,2
Розчинність в органічних розчинниках (20-25°C), г/л Solubility in organic solvents (20-25°C), g/l	acetone (ацетоні) –186.7; ethyl acetate (етилацетат) –33.9; isopropyl alcohol (ізопропіловому спирті) – 18.7; hexane (гексани) – 0.0002
Коефіцієнт розподіду в системі н-октанол-вода LogPow (20 °C) Distribution coefficient in the system n-octanol-water Log Pow (20 °C)	0,3
Константа дисоціації pKa (20-25 °C) pKA dissociation constant (20-25 °C)	11,6

(ВЕРХ) у яблуках – 0,01 мг/кг, яблучному соку – 0,01 мг/кг [10].

Результати та їх обговорення. Розпад флонікамід у рослинах відбувається шляхом гідролізу нітрільних та карбоксильних груп з утворенням значної кількості метаболітів, основними з яких є:

- TFNA – 4-(трифторметил)піридин-3-карбонова кислота;
- TFNA-AM – 4-(трифторметил)піридин-3-карбоксамід;
- TFNG – N-{[4-(трифторметил)піридин-3-іл]карбоніл}гліцин;
- TFNG-AM – N-(2-аміно-2-оксоетил)-4-(трифторметил)піридин-3-карбоксамід.

За даними літератури, метаболізм флонікамід у плодових культурах досліджували на прикладі персику з використанням речовини, міченої по ¹⁴C у 3-положенні піридинового кільця. Речовиною обробляли дерева персиків двократно з двотижневим інтервалом з нормами витрати 100 г д.р./га (мін. норма витрати) та 500 г д.р./га (макс. норма витрати)

(HPLC) in apples are 0.01 mg/kg, in apple juice – 0.01 mg/kg [10].

Results and Discussion. The breakdown of flonicamid in plants occurs by hydrolysis of nitrile and carboxyl groups to form a significant number of metabolites, the main of which are:

- TFNA-4-(trifluoromethyl) pyridine-3-carboxylic acid;
- TFNA-AM-4-(trifluoromethyl) pyridine-3-carboxamide;
- TFNG-N- {[4 -(trifluoromethyl) pyridine-3-YL] carbonyl} glycine;
- TFNG – AM-N-(2-amino-2-oxoethyl)-4-(trifluoromethyl) pyridine-3-carboxamide.

According to the literature, the metabolism of flonicamid in fruit crops was studied on the example of a peach using a substance labeled ¹⁴C at the 3-position of the pyridyl ring. The substance was treated with peach trees twice with a two-week interval with consumption rates of 100 g of active substance/ha (min. application rate) and 500 g of active substance/ha

ти). Зрілі плоди персика та листя збирали через 21 день після другого застосування.

Флонікамід був основним залишком у плодах та листі персику. У плодах персику кількість діючої речовини становила 30,1 % (0,03 ppm) від внесеної концентрації, основного метаболіту – TFNA 49,3 % (0,05 ppm) від внесеної концентрації. Профіль метаболітів у листі персику був подібним до профілю у зрілих плодах. Метаболічний шлях для флонікамід у персиках представлено на рис. 1.

(max. application rate). Mature peach fruits and leaves were collected 21 days after the second application.

The parent flonicamid was one of the major radioactive residues present in peach fruits and leaves. In peach fruits, parent compound was 30.1 % (0.03 ppm) of total radioactive residues (TRR), the main metabolite – TFNA 49.3 % (0.05 ppm) of TRR. The metabolite profile in the peach leaves was similar to that of mature fruits. The metabolic pathway for flonicamid in the peaches is shown in Fig. 1. [7]

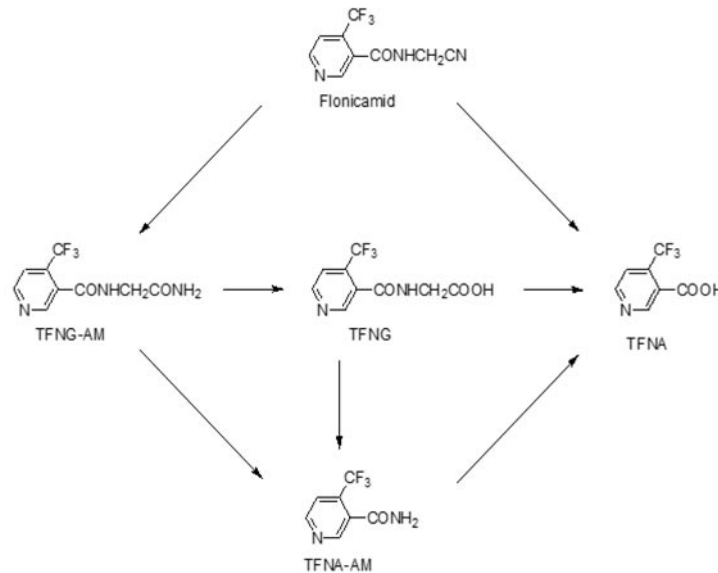


Рис. 1. Метаболічний шлях флонікамід у персиках

Fig. 1. Flonicamid metabolic pathway in peaches.

Досліджено розподіл флонікамід та його метаболітів у м'якоті та соку персика. Персики промивали деіонізованою водою, яка видала дуже невелику кількість загальних залишків з поверхні плодів (15 %). Більшість з них концентрувалася у фракції соку (64-73 %) і менше у м'якоті (21 %). Флонікамід (30-60 %) і метаболіт TFNA (17-49 %) були основними залишками в соку та м'якоті. Кількість інших метаболітів TFNG, TFNG-AM і TFNA не перевищувала 6 % [3, 5-7].

Метаболізм флонікамід у інших сільськогосподарських культурах (пшениця, картопля) досліджували також з використанням речовини, міченої по ^{14}C . Флонікамід був одним з основних залишків, присутніх у зерні пшениці та пшеничній соломі. Його кількість становила від 24 % до 65 % від внесеної концентрації. Основним метаболітом, що виявлявся у зерні пшениці, був TFNG. У бульбах картоплі вміст флонікамід був меншим і становив 6-19 % від початкової концентрації. Основними залишками були метаболіти TFNG і TFNA, їх кількість становила від 25 % до 39 % [5].

Інші метаболіти - TFNG-AM і TFNA-AM визначалися в кількостях, що не перевищували 10 %. Залишки, які не піддаються екстракції, становили 20 %.

The distribution of flonicamid and its metabolites in peach pulp and juice was studied. The peaches were washed with deionized water, which removed a very small number of total residues from the fruit surface (15 %). Most of the total residues were concentrated in the juice fraction (64-73 %) and to a lesser extent in the pulp (21 %). Flonicamid (30-60 %) and the TFNA metabolite (17-49%) were the main residues in the juice and pulp. The number of other metabolites TFG, TFG-AM and TFNA did not exceed 6 % [3, 5-7].

The metabolism of flonicamid in other agricultural crops (wheat, potatoes) was also studied using a substance labeled ^{14}C . Flonicamid was one of the main residues present in wheat grain and wheat straw. Its amount ranged from 24% to 65% of the applied concentration. The main metabolite found in wheat grains was TFNG. In potato tubers, the content of flonicamid was lower and amounted to 6-19% of the initial concentration. The main residues were metabolites TFNG and TFNA, their amount ranged from 25 % to 39 % [5].

Для всіх досліджуваних культур основний шлях метаболізму включав гідроліз функціональних груп –CN і –CONH у первинній молекулі з утворенням двох основних метаболітів TFNA і TFNG з деякими кількісними варіаціями залежно від виду сільсько-господарської культури. Таким чином, флонікамід і його метаболіти TFNA і TFNG слід розглядати як основні складові залишків для оцінки ризику та моніторингу. Форма запису «сума флонікамід, TFNA та TFNG, виражена як флонікамід». Для цілей моніторингу можливо визначати флонікамід та проводити перерахунок на метаболіти (TFNA, TFNG) з урахуванням коефіцієнтів перетворення: 2,5 – яблука/груші, 1,6 – персики, 3,0 – картопля, 17,5 – зерно пшениці [3].

Вивчення залишкових кількостей флонікамід у плодів зерняткових культурах (яблуни/груші) було проведено у країнах Європейського Союзу (ЄС), США та Австралії. Норма витрати становила 70 г д.р./га, трикратно в країнах ЄС та 5-7 г д.р./100 л води, трикратно в Австралії та 0,1 кг д.р./га у США. Строк очікування до збору врожаю — 21 день.

У плодах зерняткових культур основними залишками були флонікамід та метаболіт TFNA, кількість метаболітів TFNG та TFNA-AM не перевищували межу кількісного визначення (LOQ). Кількість флонікамід у яблуках/грушах у період збору урожаю складала від 0,01 мг/кг до 0,085 мг/кг; суми флонікамід, TFNG та TFNA, вираженої як флонікамід – 0,03-0,185 мг/кг.

В Австралії та США середній вміст суми флонікамід, TFNG та TFNA, вираженої як флонікамід, у яблуках/грушах становив 0,085 мг/кг, найвищий – 0,38 мг/кг [3, 5, 7].

Максимально допустимий рівень (MRL) флонікамід (сума флонікамід, метаболітів TFNA і TFNG, виражена як флонікамід) в яблуках для держав-членів Європейського Союзу становить 0,3 мг/кг, в Австралії – 0,7 мг/кг та у США – 0,8 мг/кг [11, 12].

В Україні дослідження вмісту залишкових кількостей флонікамід в яблуках проводилися в Степовій зоні (Херсонська область) протягом двох вегетаційних сезонів 2019-2020 рр. за трикратного застосування інсектициду з нормою витрати 0,07 кг/га.

У 2019 році у зрілих плодах яблук сорту «Гала» на 35 добу вміст флонікамід (як суми флонікамід, метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) складав від 0,019 мг/кг до 0,022 мг/кг та в яблучному соку від 0,032 до 0,033 мг/кг (рис 2).

Основним метаболітом у плодах яблук та яблучному соку був TFNA, який виявлявся в кількостях 0,012– 0,014 мг/кг та 0,021–0,022 мг/кг відповідно. Метаболіт TFNG в цей період в яблуках та соку був відсутній.

У 2020 р вивчалася динаміка розпаду флонікамід та його метаболітів. Дисипація флонікамід та його метаболітів у яблуках представлено на рис. 3.

Other metabolites – TANG-AM and TFNA-AM were determined in amounts not exceeding 10 %. Residues that could not be extracted accounted for 20 %.

For all the studied crops, the main metabolic pathway involved hydrolysis of the functional groups –CN and –CONH in the primary molecule to form two main metabolites, TFNA and TFNG, with some quantitative variations depending on the type of crop. Thus, flonicamid and its metabolites TFNA and TFNG should be considered as the main components of residues for risk assessment and monitoring. The entry form is “sum of flonicamid, TFNA and TFNG expressed as flonicamid”. For monitoring purposes, it is possible to determine flonicamid and convert it to metabolites (TFNA, TFNG), taking into account the conversion coefficients: 2.5 – apples/pears, 1.6 – peaches, 3.0 – potatoes, 17.5 – wheat grain [3].

The study of flonicamid residues in fruit pome crops (apples/pears) was conducted in the European Union (EU), the United States of America and Australia. The consumption rate was 70 g of active substance /ha, three times in the EU countries and 5-7 g of active substance /100 L of water, three times in Australia and 0.1 kg of active substance / ha in the USA. The PHI was 21 days.

In pome fruits, the main residues were flonicamid and the TFNA metabolite, the number of metabolites TFNG and TFNA-AM did not exceed the quantitative limit (LOQ). The amount of flonicamid in apples/pears during the harvest period ranged from 0.01 mg/kg to 0.085 mg/kg; the sum of flonicamid, TFNG and TFNA expressed as flonicamid was 0.03 – 0.185 mg/kg.

In Australia and the United States of America, the average content of flonicamid, TFNG, and TFNA expressed as flonicamid in apples/pears was 0.085 mg/kg, with the highest being 0.38 mg/kg [3, 5, 7].

The maximum residue level (MRL) of flonicamid (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid) in apples for European Union state members is 0.3 mg/kg, in Australia – 0.7 mg/kg and in the United States of America – 0.8 mg/kg [11, 12].

In Ukraine, studies of the content of flonicamid residues in apples were conducted in the steppe zone (Kherson region) during two growing seasons of 2019-2020 with three times of insecticide use with a consumption rate of 0.07 kg/ha.

In 2019, the content of flonicamid (sum of flonicamid, TFNA and TFNG expressed as flonicamid) in mature fruits of Gala apples for 35 days ranged from 0.019 mg/kg to 0.022 mg/kg and in apple juice from 0.032 to 0.033 mg/kg (Figure 2).

The main metabolite in apple fruit and apple juice was TFNA, which was found in amounts of 0.012– 0.014 mg/kg and 0.021–0.022 mg/kg, respectively. The metabolite stage was not detected in apples and juice during this period.

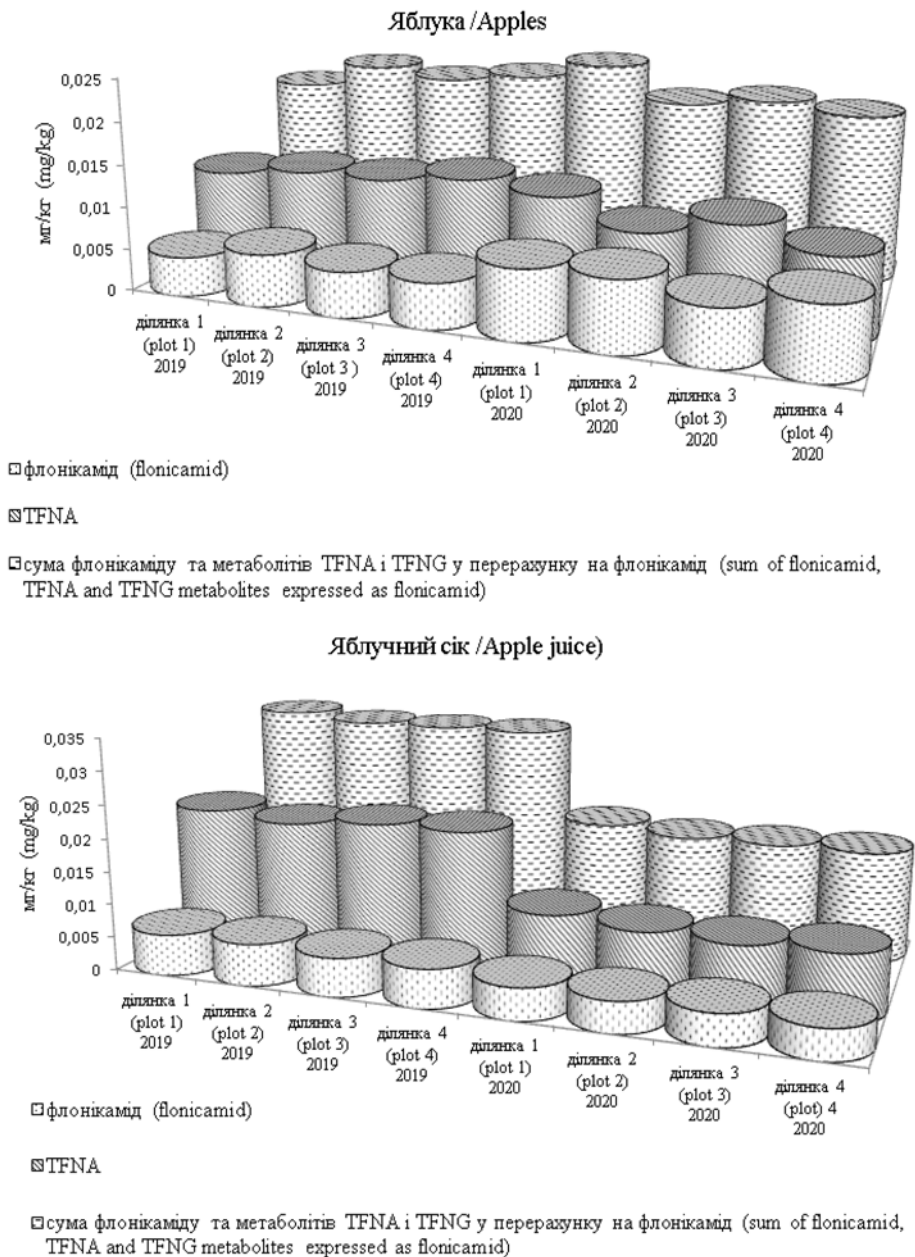


Рис. 2. Вміст залишкових кількостей флонікамід та його метаболітів у плодах яблук (А) та яблучному соку (В) в період збору врожаю за вегетаційні сезони 2019 та 2020 рр.

Fig. 2. Content of flonicamid residues and its metabolites in apple fruits and apple juice during the harvest period for the growing seasons 2019 and 2020.

Флонікамід та його метаболіти TFNA і TFNG виявлялись в яблуках сорту «Фуджи» у день після третьої обробки в кількості 0,071 мг/кг (сума флонікамід, метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід), на 7-ий день – 0,033 мг/кг, 14-й день – 0,042 мг/кг, 28-й день – 0,039 мг/кг і на 37-й день (урожай) – 0,024-0,02 мг/кг.

Слід відмітити, що вміст флонікамід у плодах яблук у період дозрівання поступово зменшувався: з 0,071 мг/кг на 0 добу до 0,0081 мг/кг на 37 добу

In 2020, the dynamics of the breakdown of flonicamid and its metabolites was studied. The dissipation of flonicamid and its metabolites in apples is shown in Fig. 3

Flonicamid and its metabolites TFNA and TFNG were detected in Fuji apples on the day after the third treatment in the amount of 0.071 mg/kg (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid), on the 7th day – 0.033 mg/kg, on the 14th day – 0.042 mg/kg, on the 28th day – 0.039 mg/kg and on the 37th day (harvest) – 0.024 – 0.02 mg/kg.

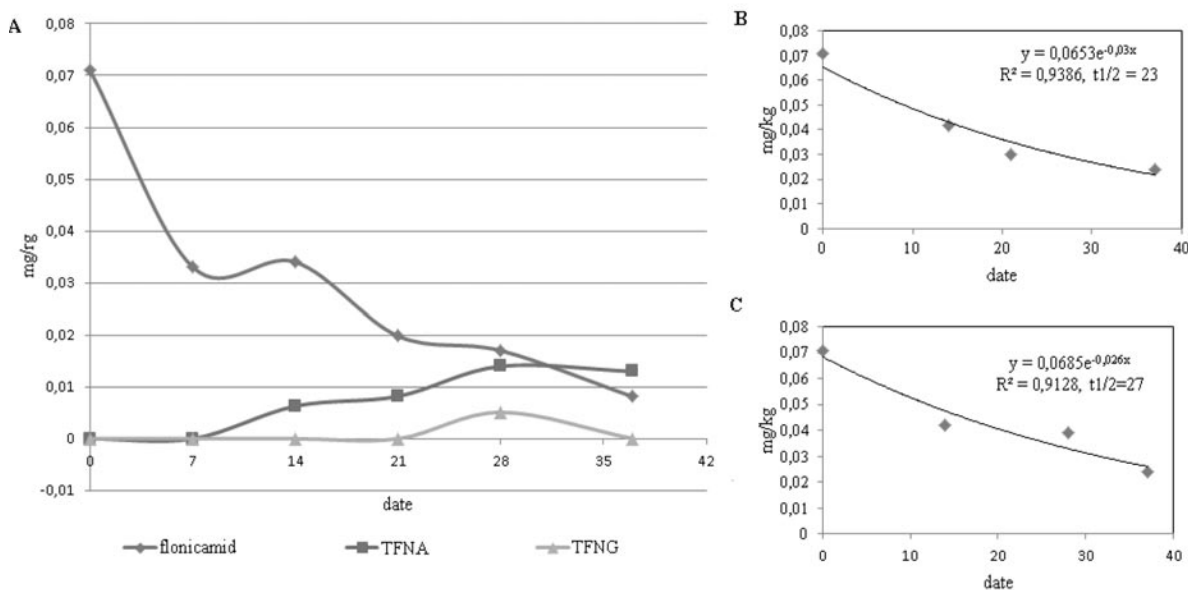


Рис. 3. Дисипація флонікаміду та його метаболітів в яблуках (А) та показники швидкості деградації флонікаміду (Б) та флонікаміду, як суми флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід (С).

Fig. 3. Dissipation of flonicamid and its metabolites in apples (A) and indicators of the degradation rate of flonicamid (B) and flonicamid, as the sum of flonicamid and metabolites TFNA and TFNG in terms of flonicamid (C).

(період комерційної стиглості культури). Метаболіту TFNA на 0 та 7 добу не було на рівні межі виявлення 0,005 мг/кг, на 14 добу його кількість становила 0,0063 мг/кг, на 28 добу була максимальною – 0,014 мг/кг і на 37 добу (період комерційної стиглості культури) дещо знизилася – 0,013 мг/кг.

Метаболіт TFNG у плодах яблука було знайдено лише на 28 добу після трикратного внесення у кількості 0,0051 мг/кг. Отже, основним метаболітом флонікаміду в плодах яблук можна вважати TFNA.

У яблучному соку, отриманому з яблук, зібраних у період товарної стиглості (37 доба), вміст флонікаміду був менше 0,01 (0,0045-0,0048) мг/кг. Основним метаболітом в яблучному соку також був TFNA, який виявлявся в кількості від менше 0,01 мг/кг до 0,011 мг/кг. Метаболіт TFNG в цей період не виявлено. Сума флонікаміду, метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід у яблучному соку становив 0,018-0,017 мг/кг.

Дані щодо кількісного співвідношення діючої речовини та метаболітів у яблуках та яблучному соку свідчать: основним компонентом в яблуках та соку в період комерційної зрілості культури є метаболіт TFNA: 68-72 % та 77-79 % відповідно у 2019 році та 54-65 % та 67-70 % відповідно у 2020 році

Використовуючи отримані дані натурних досліджень щодо дисипації флонікаміду та його метаболітів в яблуках та використовуючи рівняння кінетики першого порядку [6, 13], було розраховано константу швидкості розпаду (k) та період напіврозпаду (T50) флонікаміду та флонікаміду (як суми флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) (рис. 3).

It should be noted that the content of flonicamid in apple fruits gradually decreased during the ripening period: from 0.071 mg/kg on the day 0 to 0.0081 mg/kg on the 37th day (the period of commercial ripeness of the crop). The TFNA metabolite on days 0th and 7th was not detected at the level of the detection limit of 0.005 mg/kg, on 14th day its amount was 0.0063 mg/kg, on the 28th day it was maximum – 0.014 mg/kg, and on the 37th day (the period of commercial ripeness of the crop) it slightly decreased – 0.013 mg/kg.

The metabolite TFNG in apple fruits was detected only on the 28th day after triple application in the amount of 0.0051 mg/kg. Therefore, the main metabolite of flonicamid in apple fruits can be considered as TFNA.

Apple juice obtained from apples collected during the commercial ripeness period (37 days) contains less than 0.01 (0.0045-0.0048) mg/kg of flonicamid. The main metabolite in the apple juice was also TFNA, which was found in amounts ranging from less than 0.01 mg/kg to 0.011 mg/kg. The metabolite TFNG was not detected during this period. The sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites in terms of flonicamid in apple juice was 0.018-0.017 mg/kg.

The data on the quantitative ratio of active substance and metabolites in apples and apple juice showed that the main component in the apples and juice during commercial crop maturity is the TFNA metabolite: 68-72% and 77-79%, respectively, in 2019 and 54-65% and 67-70%, respectively, in 2020.

Using the obtained data from field studies on the dissipation of flonicamid and its metabolites in apples and using the first-order kinetic equations [6, 13], the decay

Розрахований період напіврозпаду (T50) для яблук становить для флонікаміду 23 доби, флонікаміду (як суми флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) – 27 днів, що дозволяє віднести речовину за показником «стійкість у вегетуючих сільськогосподарських культурах та сільськогосподарській сировині» для яблук до 2 класу небезпечності відповідно до Гігієнічної класифікації пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98).

На підставі токсикологічної та гігієнічної оцінки флонікаміду, результатів натурних досліджень його вмісту в яблуках та яблучному соку, а також керуючись методичними підходами щодо медико-санітарного нормування з урахуванням величини MRL флонікаміду (сума флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) в яблуках для держав-членів Європейського Союзу, в Україні рекомендовано використовувати для контролю за застосуванням інсектициду такі величини максимально допустимих рівнів (МДР) флонікаміду (сума флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід):

- яблука – 0,3 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг для кожної сполуки);
- яблучний сік – 0,03 мг/кг (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг для кожної сполуки).

Встановлено термін очікування до збору врожаю яблук з урахуванням залишкових кількостей флонікаміду та його метаболітів у яблуках та отриманому з них соку – 35 днів.

У разі дотримання зазначених медико-санітарних нормативів відповідно до вітчизняних вимог можливе добове надходження флонікаміду до організму людини з яблуками та яблучним соком становить 9,5 % від рівня безпечного надходження з харчовим раціоном (6,6 % від його допустимого добового надходження).

Висновки

1. За період досліджень 2019-2020 рр. у врожаї яблук та соку з них кількість флонікаміду (як суми флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) становила 0,019-0,071 мг/кг і 0,017-0,032 мг/кг відповідно. Після застосування інсектициду рекомендований строк очікування до збору врожаю яблук – 35 діб.

2. Розраховані за результатами польових досліджень константи швидкості розпаду та величини періоду напіврозпаду флонікаміду та флонікаміду (як суми флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід) дозволяють віднести діючу речовину за показником «стійкість у вегетуючих сільськогосподарських культурах» в яблуках до стійких речовин (2 клас небезпечності).

3. Обґрунтовано максимально допустимі рівні вмісту флонікаміду: яблука – 0,3 (сума флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід, (МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг для кожної

rate constant (k) and the half-life (T50) of flonicamid and flonicamid (as the sum of flonicamid and TFNA and TFNG metabolites in terms of flonicamid) were calculated (Fig. 3).

The calculated half-life (T50) for apples is 23 days for flonicamid, flonicamid (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid) – 27 days, which makes it possible to assign the substance according to the indicator “resistance in vegetative crops and agricultural raw materials” for apples to the 2nd hazard class according to the hygienic classification of pesticides according to the degree of danger (The State Standard Rules and Norms in Ukraine 8.8.1.002-98).

Based on the toxicological and hygienic assessment of flonicamid, the field research results of its content in apples and apple juice, as well as guided by methodological approaches to medical and sanitary rationing, taking into account the value of MRL flonicamid (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid) in apples for the state members of the European Union, in Ukraine it is recommended to use the following values of the maximum residue level (MRLs) of flonicamid (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid):

- apples – 0.3 mg/kg (LQ by HPLC method – 0.01 mg/kg for each compound);
- apple juice – 0.03 mg/kg (LQ by HPLC method – 0.01 mg/kg for each compound).

The PHI, taking into account the residues of flonicamid and its metabolites in apples and the juice obtained from them, is 35 days.

In case of compliance with the specified medical and sanitary standards in accordance with domestic requirements, the possible daily intake of flonicamid in the human body with apples and apple juice is 9.5 % of the level of safe intake with the diet (6.6 % of its permissible daily intake).

Conclusions

1. During the research period 2019-2020, the flonicamid residues in apples and apple juice (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid) were 0.019-0.071 mg/kg and 0.017-0.032 mg/kg, respectively. After applying the insecticide, the recommended pre-harvest interval (PHI) for apples is 35 days

2. Calculated decay rate constants and the half-life of flonicamid and flonicamid (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid) allow us to attribute the active substance according to the indicator “resistance in Vegetative crops” in apples to resistant substances (hazard class 2).

3. Maximum residue levels (MRLs) of flonicamid in apples and apple juice were recommended: apples – 0.3 (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites

сполуки); яблучний сік – 0,03 мг/кг (сума флонікаміду та метаболітів TFNA і TFNG у перерахунку на флонікамід), МКВ методом ВЕРХ – 0,01 мг/кг для кожної сполуки.

4. У разі дотримання рекомендованих медико-санітарних нормативів щодо вмісту флонікаміду у яблуках (0,3 мг/кг) та яблучному соку (0,03 мг/кг) та терміну очікування до збору врожаю можливе добове надходження флонікаміду до організму людини з яблуками та соком з них буде складати 6,63 % від його допустимого добового надходження.

5. Дотримання гігієнічних регламентів застосування інсектициду на основі флонікаміду на яблунях не призведе до забруднення врожаю, понад встановлені медико-санітарні нормативи та є безпечним для здоров'я людини.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

expressed as flonicamid, LOQ by HPLC – 0.01 mg/kg); apple juice – 0.03 mg/kg (sum of flonicamid, TFNA and TFNG metabolites expressed as flonicamid, LQ by HPLC – 0.01 mg/kg).

4. In case of compliance with the recommended MRLs of flonicamid in apples and apple juice and the PHI the possible daily intake of flonicamid in the human body with apples and juice from them will be 6.63 % of its permissible daily intake.

5. Compliance with medical regulations the use of flonicamid-based insecticide on apple trees will not lead to crop contamination, exceeds the established medical and sanitary standards and will be safe for human health.

Conflict of interest. The Authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ / REFERENCES

1. Dissipation Kinetics and Safety Evaluation of Flonicamid in Four Various Types of Crops – *Molecules* 2022, 27, 8615. <https://doi.org/10.3390/molecules27238615>
2. J. A. Turner *The Pesticide Manual: Nineteenth Edition* / [Editor^ J.A. Turner] /Hampshire: British Crop Protection Council, UK, 2021: 1457.
3. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance flonicamid//European Food Safety Authority (EFSA) *Journal*. 2010; VI.8 (5). 1445. 63 pp. doi:10.2903/j.efsa.2010.1445[www.efsa.europa.eu].
4. The Pesticides Properties Database (PPDB) . – Agriculture & Environment Research Unit (AERU). – University of Hertfordshire. [http://sitem.herts.ac.uk/aeru/iupac/index.htm].
5. Pesticide residues in food 2015 Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues. 2015: 731-892.
6. Modification of the existing maximum residue levels or for flonicamid in kales, Chinese cabbages and kohlrabies // *EFSA Journal* 2023;21(8):8202. – 31.
7. PUBLIC RELEASE SUMMARY on the Evaluation of the new active Flonicamid in the product Mainman 500 WG Insecticide – Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority. 2014: 61.
8. OECD. Guidelines for the Testing of Chemicals – Crop Field Trial. No. 509, OECD, 2021.
9. Residues trials and MRL calculations Proposals for a harmonised approach for the selection of the trials and data used for the estimation of MRL, STMR and HR, European Food Safety Authority, 2015.
10. Методичні вказівки з визначення флонікаміду в яблуках та яблучному соку методом високоефективної рідинної хроматографії: №1726-2020 від 27.10.2020, затв. Міністерством екології та природних ресурсів України (Наказ №212 від 27.10.2020)./ *Metodychni vkazivky z vyznachennya flonikamidu v yablukakh ta yabluchnomu sokovi metodom vysokoeffektivnoyi ridynnoyi khromatohrafiyi: №1726-2020 vid 27.10.2020, zatv. Ministerstvom ekolohiyi ta pryrodnnykh resursiv Ukrayiny (Nakaz № 212 vid 27.10.2020).*
11. EU Pesticides database - <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database>.
12. Codex Alimentarius https://www.fao.org/fao-who-codexalimentarius/codex-texts/dbs/pestres/pesticide-detail/en/?p_id=282.
13. 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. – 434 p.

Відомості про авторів

Кравчук Олександр Павлович, кандидат медичних наук, перший заступник директора Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, м. Київ, Україна, 03127. ORCID: 0000-0003-3608-5555.

Медведєв Вадим Іванович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, м. Київ, Україна, 03127.

Гринько Алла Петрівна, кандидат хімічних наук, керівник відділу аналітичної хімії, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, м. Київ, Україна, 03127. e-mail: alla.grynko.medved@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2865-0385.

Багацька Олена Миколаївна, кандидат сільськогосподарських наук, провідний науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, м. Київ, Україна, 03127. e-mail: bagazkaj@ukr.net. ORCID: 0009-0002-3372-2352.

Іванова Любов Петрівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, м. Київ, Україна, 03127. e-mail: plp.medved@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7942-5989.

Зварич Галина Віталіївна, науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, м. Київ, Україна, 03127.

Лишавський Віталій Григорович, старший науковий співробітник, Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони 6, м. Київ, Україна, 03127.

Стаття надійшла до редакції 10 жовтня 2023 р.

Information about the authors

Oleksandr Kravchuk, Candidate of Medical Sciences, Deputy Director of the "L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine" (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, str. Heroyiv Oborony, 6. ORCID: 0000-0003-3608-5555

Vadym Medvediev, Candidate of Medical Sciences, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, str. Heroyiv Oborony, 6.

Alla Hrynko, Candidate of Chemical Sciences, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, str. Heroyiv Oborony, 6. e-mail: alla.grynko.medved@gmail.com. ORCID: 0000-0002-2865-0385.

Olena Bagatska, Candidate of Agricultural Sciences, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, str. Heroyiv Oborony, 6. e-mail: bagazkaj@ukr.net. ORCID: 0009-0002-3372-2352.

Liubov Ivanova, Candidate of Medical Sciences, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, str. Heroyiv Oborony, 6. e-mail: plp.medved@gmail.com. ORCID: 0000-0002-7942-5989.

Halyna Zvarych, Researcher, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, str. Heroyiv Oborony, 6.

Vytalii Lyshavskiyi, Researcher, L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise). Address: Ukraine, 03127, Kyiv, str. Heroyiv Oborony, 6.

Received October, 10, 2023