

ТОКСИКОЛОГИЯ

(профилактическая, клиническая, экологическая)

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Ракитский В.Н., Чхвиркия Е.Г., Епишина Т.М.

Изучение отдалённого действия нового технического продукта — производного класса бензоилмочевин

ФБУН «Федеральный научный центр гигиены имени Ф.Ф. Эрисмана» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 141014, Мытищи, Московская область, Россия

Введение. Изучение отдалённого действия (эмбриотоксичности, тератогенности и репродуктивной токсичности) новых технических продуктов на организм млекопитающих является научной основой безопасного применения пестицидов.

Цель исследования — изучить влияние нового технического продукта класса бензоилмочевин на развитие эффектов отдалённого действия у теплокровных животных (крысы).

Материал и методы. Оценка эмбриотоксического и тератогенного эффектов проведена на лабораторных животных (крысы, самцы и самки). Исследованы дозы: 0, 1/5000, 1/2500 и 1/1250 ЛД₅₀. Каждая группа самок состояла из 15 животных с массой тела в начале исследования 230–240 г. Технический продукт вводили крысам-самкам ежедневно перорально в течение 6–20 сут беременности. Оплодотворение самок с интактными самцами проводили в соотношении 2 : 1. Репродуктивную токсичность изучали на двух поколениях крыс (самцах, по 10 особей в группе, и самках, по 20 особей в группе) в дозах 0, 1/5000, 1/2500 и 1/624 ЛД₅₀. Оплодотворение самок с самцами проводили в соотношении 2 : 1.

Результаты. Эмбриотоксический и тератогенный эффекты изучаемого продукта не выявлены, по репродуктивной токсичности достоверные изменения установлены в максимальной дозе (для родителей и потомства).

Ограничения исследования: в исследовании отсутствуют данные по изучению тканей органов, не изучались процессы повреждения клеток в результате воздействия нового технического продукта — производного из класса бензоилмочевин.

Заключение. Проведённые исследования подтвердили, что изученный продукт класса бензоилмочевин относится к малоопасным соединениям по эмбриотоксичности и тератогенности; умеренно опасным по влиянию на показатели репродуктивной функции теплокровных (крысы).

Ключевые слова: эмбриотоксичность; тератогенность; репродуктивная токсичность; технический продукт; теплокровные животные; крысы; пероральное введение; токсичность

Соблюдение этических стандартов. Проведение исследования было одобрено Этическим комитетом ФБУН ФНЦГ им Ф.Ф. Эрисмана Роспотребнадзора (протокол заседания № 4 от 14.03.2019).

Для цитирования: Ракитский В.Н., Чхвиркия Е.Г., Епишина Т.М. Изучение отдалённого действия нового технического продукта — производного класса бензоилмочевин. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2022; 66(3): 239–243. <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-3-239-243>

Для корреспонденции: Ракитский Валерий Николаевич, профессор, академик РАН, научный руководитель Института гигиены, токсикологии пестицидов и химической безопасности ФБУН «ФНЦГ им. Ф.Ф. Эрисмана», 141014, Мытищи, Московская область. E-mail: vttox@yandex.ru

Участие авторов: Ракитский В.Н. — концепция и дизайн исследования, редактирование; Чхвиркия Е.Г. — написание текста, составление списка литературы, редактирование; Епишина Т.М. — сбор и обработка материала, написание текста, составление списка литературы, статистическая обработка данных. Все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации (33,3%), несут ответственность за целостность всех частей рукописи и утверждение окончательной версии рукописи.

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Поступила 26.04.2021
Принята в печать 10.08.2021
Опубликована 28.06.2022

TOXICOLOGY

(preventive, clinical, ecological)

© AUTHORS, 2022

Valery N. Rakitskii, Elena G. Chkhvirkiya, Tatiana M. Epishina

Study of the remote effect of a new technical product — benzoyl urea derivative class

F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation

Introduction. The study of the remote effects (embryotoxicity, teratogenicity and reproductive toxicity) of new technical products on the mammalian body is the scientific basis for the safe use of pesticides.

The purpose of the study is to study the effect of a new technical product of the benzoyl urea class on the development of remote effects in warm-blooded animals (rats).

Material and methods. The evaluation of embryotoxic and teratogenic effects was carried out on laboratory animals (rats, males and females). Doses were studied: 0, 1/5000, 1/2500 and 1/1250 LD₅₀. Each group of females consisted of 15 animals with a body weight of 230–240 g at the beginning of the study. The technical product was administered orally to female rats daily during 6–20 days of pregnancy. Fertilization of females with intact males was carried out in a ratio of 2 : 1. Reproductive toxicity was studied on two generations of rats (males; 10 individuals per group and females; 20 individuals per group) at doses of 0, 1/5000, 1/2500 and 1/624 LD₅₀.

Results. Embryotoxic and teratogenic effects were not detected, significant changes in reproductive toxicity were established at the maximum dose (for parents and offspring).

Limitations. In study, there are no data on the study of organ tissues, nor have the processes of cell damage as a result of exposure to a new technical product derived from the benzoyl urea class been studied.

Conclusion. The conducted studies have confirmed that the studied product of the benzoyl urea class belongs to low-risk compounds in terms of embryotoxicity and teratogenicity; moderately dangerous in terms of its effect on the reproductive function of warm-blooded (rats).

Keywords: *embryotoxicity; teratogenicity; reproductive toxicity; technical product; warm-blooded animals; rats; oral administration; toxicity*

Compliance with ethical standards. Compliance with ethical standards: The conduct of the study was approved by the commission of the Ethics Committee of the FSB FNTSG named after F.F. Erisman of Rospotrebnadzor (protocol of the meetings No. 4 at 14.03.2019).

For citation: Rakitskii V.N., Chkhvirkiya E.G., Epishina T.M. Study of the remote effect of a new technical product — benzoyl urea derivative class. *Zdravookhranenie Rossiiskoi Federatsii (Health Care of the Russian Federation, Russian journal)*. 2022; 66(3): 239–243. (in Russian). <https://doi.org/10.47470/0044-197X-2022-66-3-239-243>

For correspondence: Valery N. Rakitskii, MD, PhD, DSci., Professor, Academician of the RAS, Scientific Director of the Institute of Hygiene, Toxicology of Pesticides and Chemical Safety of the F.F. Erisman Federal Research Center of Hygiene, Mytishchi, Moscow Region, 141014, Russian Federation. E-mail: vttox@yandex.ru

Information about the authors:

Rakitskii V.N., <https://orcid.org/0000-0002-9959-6507>

Chkhvirkiya E.G., <https://orcid.org/0000-0003-4543-7364>

Epishina T.M., <https://orcid.org/0000-0003-0331-0701>

Contribution of the authors: Rakitskii V.N. — concept and design of the study, editing. Chkhvirkiya E.G. — writing a text, compiling a list of references, editing. Epishina T.M. — collecting and processing material, writing text, compiling a list of references, statistical data processing. All authors have made an equivalent contribution to the preparation of the publication (33.3%), are responsible for the integrity of all parts of the manuscript and the approval of the final version of the manuscript.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

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

Received: April 26, 2021

Accepted: August 10, 2021

Published: June 28, 2022

Введение

В структуре загрязнителей окружающей среды, оказывающих существенное влияние на здоровье населения, особое место занимают пестициды. Они могут вызывать мутации в половых клетках, что ведёт к нарушению генетической информации, бесплодию, ранней гибели эмбрионов, наследственным дефектам у потомства. Большинство пестицидов жирорастворимы, а значит, способны выделяться с грудным молоком в период грудного вскармливания и формировать негативную нагрузку на развивающийся детский организм. Поэтому изучение отдалённого действия (эмбриотоксичности, тератогенности и репродуктивной токсичности) новых технических продуктов (ТП) на организм млекопитающих являются научной основой безопасного применения пестицидов [1–7]. Отсутствие данных по изучению эффектов отдалённого действия нового ТП, производного класса бензоилмочевин (ТПБ), определило необходимость проведения санитарно-токсикологических исследований в данном объёме.

Цель исследования — изучить влияние нового ТПБ на развитие эффектов отдалённого действия у теплокровных животных (крысы).

Согласно поставленной цели решались следующие *основные задачи исследования*:

- оценка эмбриотоксического и тератогенного эффектов ТПБ при воздействии на организм беременных животных (крысы-самки);
- оценка влияния ТПБ на репродуктивную функцию родителей F0 и их потомства в поколениях F1 и F2 лабораторных животных (крысы, самцы и самки);
- установление класса опасности по эмбриотоксичности, тератогенности и репродуктивной токсичности нового ТПБ.

Материал и методы

Оценка эмбриотоксического и тератогенного эффектов ТПБ проведена на лабораторных животных (крысы, самцы и самки). Исследованы дозы: 0, 1/5000, 1/2500 и 1/1250 ЛД₅₀. Каждая группа самок состояла из 15 животных с массой тела в начале исследования 230–240 г. ТПБ вводили самкам ежедневно перорально в течение 6–20 сут беременности. Оплодотворение самок с интактными самцами проводили в соотношении 2 : 1. Состояние внутренних органов матери и плода оценивали по методу Вильсона в модификации А.П. Дыбан, скелетную систему плодов — по методу Даусона в модификации А.П. Дыбан [8–10].

Влияние ТПБ на репродуктивную функцию изучали на двух поколениях лабораторных животных (крысы, самцы и самки) в дозах 0, 1/5000, 1/2500 и 1/624 ЛД₅₀. Крысам-самцам F0 и F1 родительских поколений с массой тела в начале исследования 165–175 г (по 10 особей в группе) ТПБ вводили в период сперматогенеза и спаривания. Крысам-самкам F0 и F1 родительских поколений с массой тела в начале исследования 200–210 г (по 20 особей в группе) ТПБ вводили в период трёх эструсов, спаривания, беременности и продолжали до окончания вскармливания поколения F2. Оплодотворение самок с самцами проводили в соотношении 2 : 1. В конце исследования на установке для усыпления животных АЕ0904 проводили эвтаназию крыс с применением CO₂. В динамике опыта наблюдали за состоянием и поведением крыс, потреблением воды и корма, изменением массы тела, фиксировали сроки гибели. У самок

регистрировали количество живых и мёртвых плодов, гибель потомства в период вскармливания, массу тела в динамике на 4, 7, 14, 21 и 30-е сутки после рождения, соотношение плодов (самцы/самки), количество родившихся и количество выживших потомков, общее количество потомков в поколениях F1 и F2. Наблюдали за физическим развитием потомства в период вскармливания. Фиксировали день отлипания ушной раковины, появление волосяного покрова, прорезывание резцов, открытие глаз, переход к самостоятельному питанию [11, 12].

Функциональное состояние организма потомства лабораторных животных F1 и F2 поколений оценивали на 30-й день жизни. Состояние нервной системы определяли по способности животных суммировать подпороговые импульсы (суммационно-пороговый показатель — СПП, В) с помощью импульсного стимулятора [13]. Поведенческие реакции (двигательная активность, длина пройденного пути, время отдыха, норковый рефлекс, ориентировочная реакция) изучали на совмещённой установке «открытого поля» и «открытой площадки» с автоматической регистрацией поведения крыс (прибор «ОРТО-МАКС», «Columbus Instumehs»). За единицу наблюдения при статистической обработке полученных результатов принимали один помёт [14].

Результаты исследований обработаны статистически общепринятыми методами с использованием *t*-критерия Стьюдента в программе Microsoft Excel. Выбор доз для проведения эксперимента обусловлен данными литературы об эмбриотоксичности, тератогенности и репродуктивной токсичности изучаемого класса пестицидов [15–17].

Результаты

У самок и их плодов статистически достоверных изменений показателей массы тела, индекса оплодотворения, выживаемости эмбрионов, до- и послеимплантационной гибели плодов не выявлено. Абсолютная и относительная масса внутренних органов (тимус, сердце, лёгкие, печень, почки) плодов опытных групп достоверно не отличалась от таковых в контрольной группе. Изменение в состоянии и поведении самок, потреблении воды и корма, их гибели в контрольной и опытных группах не зарегистрировано.

Для оценки тератогенного эффекта ТПБ было исследовано 120 плодов (по 30 плодов из каждой группы самок). При визуальном осмотре плодов уродств не обнаружено. Изучение оксификации плодов в контрольной и опытных группах не показало дефектов закладки и окостенения костей черепа, позвоночника и конечностей. Исследование состояния внутренних органов эмбрионов по методу Вильсона–Дыбана не выявило значимых пороков развития у плодов опытных групп по сравнению с контрольными.

Таким образом, максимально недействующая доза (по observed effect level; NOEL) по эмбриотоксичности и тератогенности установлена на уровне 1/1250 ЛД₅₀ для матери и плодов.

На протяжении всего периода введения ТПБ самцам и самкам F0 родительского поколения гибели животных ни в одной группе не было.

У крыс-самцов F0 родительского поколения, получавших ТПБ в дозе 1/624 ЛД₅₀, на 9-й и 10-й неделях масса тела статистически достоверно снижалась по сравнению с контрольными животными.

Во время беременности и лактации у крыс-самок F0 поколения опытной группы масса тела достоверно не изменялась по сравнению с контрольными животными.

Масса тела крысят F1 поколения, получавших ТПБ в дозе 1/624 ЛД₅₀, статистически достоверно снижалась на 14-е и 21-е сутки по сравнению с контрольными животными.

При рождении в контрольной группе погибли 3,03% крысят F1 поколения; в опытных группах: при дозе ТПБ 1/5000 ЛД₅₀ — 2,06%, 1/2500 ЛД₅₀ — 4,95%, 1/624 ЛД₅₀ — 3,03%. В период вскармливания в контрольной группе погибли 6,25% крысят F1 поколения; в опытных группах: при дозе ТПБ 1/5000 ЛД₅₀ — 8,42%, 1/2500 ЛД₅₀ — 5,20%, 1/624 ЛД₅₀ — 8,08%.

Доля гибели крысят F2 поколения при рождении составила: в контрольной группе — 5,74%; в опытных группах: при дозе ТПБ 1/5000 ЛД₅₀ — 4,81%, 1/2500 ЛД₅₀ — 5,62%, 1/624 ЛД₅₀ — 4,54%. В период вскармливания в контрольной группе погибло 8,53% крысят F2 поколения; в опытных группах: при дозе ТПБ 1/5000 ЛД₅₀ — 7,59%, 1/2500 ЛД₅₀ — 8,33%, 1/624 ЛД₅₀ — 9,52%.

Физиологическое развитие крысят в пометах опытных групп F1 и F2 поколений: сроки отлипания ушной раковины, появление первичного волосяного покрова, прорезывания резцов, открытия глаз, перехода к самостоятельному питанию были схожи с контрольной группой помётов животных F1 и F2 поколений.

При анализе показателей, характеризующих функциональное состояние центральной нервной системы, у потомков крыс поколения F2, получавших ТПБ в дозе 1/624 ЛД₅₀, выявлено статистически достоверное повышение СПП по сравнению с контрольными животными.

Изучение поведенческих реакций не выявило статистически достоверных изменений у потомков F1 и F2 поколений опытных животных по сравнению с контрольными.

Таким образом, при изучении репродуктивной токсичности ТПБ на лабораторных животных (крысы) по методу двух поколений установлено, что дозы 1/5000 и 1/2500 не вызывают достоверных изменений в организме опытных животных по всем изученным показателям. Достоверные изменения в организме родителей и потомства выявлены при дозе ТПБ 1/624 ЛД₅₀: снижение массы тела у самцов поколения F0, снижение массы тела у крысят поколения F1 на 14-е и 21-е сутки после рождения, повышение СПП у крысят поколения F2 в возрасте 30 сут.

По результатам эксперимента: NOEL — 1/2500 мг/кг массы тела (для родителей и потомства).

Обсуждение

Экспериментальные исследования по изучению эмбриотоксического и тератогенного эффектов ТПБ при его многократном пероральном воздействии на организм тепловых (крысы) в течение беременности позволили установить недействующие дозы на следующих уровнях:

- NOEL — 1/1250 LD₅₀ (для матери);
- NOEL — 1/1250 LD₅₀ (эмбриотоксичность);
- NOEL — 1/1250 LD₅₀ (тератогенность).

Учитывая, что при изучении эмбриотоксического и тератогенного эффекта уровни недействующих доз ТПБ у матери и плодов находились на одном уровне, в соответствии с действующей гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов по степени опасности* испытуемый продукт по эмбриотоксичности и тератогенности можно отнести к 4 классу опасности (малоопасное соединение).

* Методические рекомендации МР 1.2.0235-21 «Гигиеническая классификация пестицидов и агрохимикатов по степени опасности». М., 2021. 13 с.

Поскольку NOEL по репродуктивной токсичности для родителей и потомства составляет 1/2500 ЛД₅₀, исследуемый ТПБ в соответствии с действующей гигиенической классификацией пестицидов и агрохимикатов по степени опасности можно отнести к 3 классу опасности (умеренно опасные соединения).

По изученным токсикологическим параметрам новый ТПБ не имеет существенных различий от соответствующих опубликованных данных химических соединений класса бензоилмочевин [15–17].

Ограничения исследования. В исследовании отсутствуют данные по изучению тканей органов, также не изучались процессы повреждения клеток в результате воздействия нового ТПБ.

Заключение

Проведённые исследования подтвердили, что изученный новый ТПБ относится к малоопасным соединениям по эмбриотоксичности и тератогенности, умеренно опасным по репродуктивной токсичности.

ЛИТЕРАТУРА

(п.п. 4, 16, 17 см. References)

1. Ракитский В.Н., Терешкова Л.П., Чхвиркия Е.Г., Епишина Т.М. Основы обеспечения безопасного применения пестицидов. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2020; 64(1): 45–50. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2020-64-1-45-50>
2. Logcge.by. Влияние агрохимикатов и пестицидов на организм человека – Логойский районный центр гигиены и эпидемиологии. Доступно: <https://logcge.by/zozh/936-vliyanie-agrokhimikatov-i-pestitsidov-na-organizm-cheloveka.html>
3. Рогозин М.Ю., Бекетова Е.А. Экологическое последствие применения пестицидов в сельском хозяйстве. *Молодой ученый*. 2018; (25): 39–43.
5. Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В. Репродуктивное здоровье и опасности веществ, воздействующих через лактацию. В кн.: Попова А.Ю., Ракитский В.Н., ред. *Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 125-летию основания Федерального научного центра гигиены им. Ф.Ф. Эрисмана «Гигиена, токсикология, профпатология: традиции и современность»*. М.: 2016; 356–61.
6. *Оценка токсичности и опасности химических веществ и их смесей для здоровья человека: Руководство*. М., 2014.
7. Хамидулина Х.Х., Дорофеева Е.В., Фесенко М.А. Современные подходы к формированию национального перечня химических веществ, обладающих воздействием на репродуктивную функцию и развитие потомства. *Токсикологический вестник*. 2014; (4): 2–17.
8. Жуленко В.Н., Рабинович М.И., Таланов Г.А. *Ветеринарная токсикология*. М.: Колос С; 2002.
9. Антонович Е.А., Каган Ю.С., Белоножко Г.А., Болотный А.В., Бурый В.С., Войтенко Г.А. *Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов*. Киев; 1988.
10. Хабриев Р.У., ред. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических средств*. М.; 2005.
11. Саночки И.В., Фоменко В.Н. *Отдаленные последствия влияния химических соединений на организм*. М.; 1979.
12. Миронов А.Н., Бунятян Н.Д., Васильев А.Н., Верстакова О.Л., Журавлева М.В., Лепехин В.К. и др. *Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая*. М.: Гриф и К; 2012.
13. Павленко С.М. Применение суммационно-порогового показателя в токсикологическом эксперименте на белых крысах. В кн.: *Методики санитарно-токсикологического эксперимента: Сборник научных трудов МНИИГ им. Ф.Ф. Эрисмана*. М.; 1975: 5–7.
14. Анохин П.К. *Очерки по физиологии функциональных систем*. М.: Медицина; 1975.

REFERENCES

1. Rakitskiy V.N., Tereshkova L.P., Chkhvirkiya E.G., Epishina T.M. Fundamentals of ensuring the safe application of pesticides. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2020; 64(1): 45–50. <https://doi.org/10.18821/0044-197X-2020-64-1-45-50> (in Russian)

2. Logcege.by. The influence of agrochemicals and pesticides on the human body – Logoi District Center of Hygiene and Epidemiology. Available at: <https://logege.by/zozh/936-vliyanie-agrokhimikatov-i-pestitsidov-na-organizm-cheloveka.html> (in Russian)
3. Rogozin M.Yu., Beketova E.A. Ecological consequence of the use of pesticides in agriculture. *Molodoy uchenyy*. 2018; (25): 39–43. (in Russian)
4. Potapov A., Rakitski V., Nikolaeva N. New Russian toxicological-hygienic classification of pesticides. *Toxicol. Lett.* 2005; 158(Suppl. 1): S136.
5. Khamidulina Kh.Kh., Dorofeeva E.V. Reproductive health and the dangers of substances acting through lactation. In: Popova A.Yu., Rakitskiy V.N., eds. *Materials of the All-Russian Scientific and Practical Conference with International Participation Dedicated to the 125th Anniversary of the Foundation of the Federal Scientific Center for Hygiene Named after F.F. Erisman «Hygiene, Toxicology, Occupational Pathology: Traditions and Modernity»*. Moscow: 2016; 356–61. (in Russian)
6. *Assessment of the toxicity and hazard of chemicals and their mixtures for human health: Manual*. Moscow; 2014. (in Russian)
7. Khamidulina Kh.Kh., Dorofeeva E.V., Fesenko M.A. Modern approaches to the formation of the national list of chemicals that have an impact on the reproductive function and development of offspring. *Toksikologicheskiy vestnik*. 2014; (4): 2–17. (in Russian)
8. Zhulenko V.N., Rabinovich M.I., Talanov G.A. *Veterinary Toxicology [Veterinarnaya toksikologiya]*. Moscow: Kolos S; 2002. (in Russian)
9. Antonovich E.A., Kagan Yu.S., Belonozhko G.A., Bolotnyy A.V., Buryy V.S., Voytenko G.A. *Methodological Guidelines for the Hygienic Assessment of New Pesticides [Metodicheskie ukazaniya po gigienicheskoy otsenke novykh pestitsidov]*. Kiev; 1988. (in Russian)
10. Khabriev R.U., ed. *Guide to Experimental (Preclinical) Study of New Pharmacological Agents*. Moscow; 2005. (in Russian)
11. Sanotskiy I.V., Fomenko V.N. *Remote Consequences of the Influence of Chemical Compounds on the Body [Otdalennye posledstviya vliyaniya khimicheskikh soedineniy na organizm]*. Moscow; 1979. (in Russian)
12. Mironov A.N., Bunyatyan N.D., Vasilev A.N., Verstakova O.L., Zhuravleva M.V., Lepekhin V.K., et al. *Guidelines for Conducting Preclinical Research of Medicinal Products. Part One [Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskikh issledovaniy lekarstvennykh sredstv. Chast' pervaya]*. Moscow: Grif i K; 2012. (in Russian)
13. Pavlenko S.M. Application of the summation threshold indicator in a toxicological experiment on white rats. In: *Methods of Sanitary-Toxicological Experiment: Collection of Scientific Papers of the MNIG Named after F.F. Erisman [Metodiki sanitarno-toksikologicheskogo eksperimenta: Sbornik nauchnykh trudov MNIG im. F.F. Erismana]*. Moscow; 1975: 5–7. (in Russian)
14. Anokhin P.K. *Essays on the Physiology of Functional Systems [Ocherki po fiziologii funktsional'nykh sistem]*. Moscow: Meditsina; 1975. (in Russian)
15. EPA 738-R-97-008. Reregistration Eligibility Decision (RED). Diflubenzuron; 1997.
16. Pesticide Tolerances. Diflubenzuron. *Federal Register*. 2002; Volume 67(182): 59007–13.
17. Turner J.A. *A World Compendium. The Pesticide Manual*. 18th Edition. British Crop Production Council; 2018.