



Academia Oamenilor
de Știință din România

UV Universitatea de Vest
din Timișoara



**INTEGRAREA METODOLOGIILOR
EXPERIMENTALE ȘI INFORMATICE ÎN
EVALUAREA IMPACTULUI TOXICOLOGIC:
INVESTIGAREA EFECTELOR UNOR FUNGICIDE
TRIAZOLICE ASUPRA MEDIULUI ȘI SĂNĂTĂȚII
UMANE**

**RAPORT INTERMEDIAR 2
AUGUST-DECEMBRIE 2025**



ÎNTOCMIT:

Director proiect, Lect. Dr. AGACHI Bianca-Vanesa
Membru echipă, Lect. Dr. IACHIMOV-DATCU Adina-Daniela
Membru echipă, Asist. Cercet. Dr. VULPE Constantina-Bianca
Membru echipă, Drd. PUJICIC Andrijana

DECEMBRIE 2025
TIMIȘOARA

RAPORT INTERMEDIAR II

Pentru perioada August-Decembrie 2025

Titlul proiectului: Integrarea Metodologiilor EXperimentale și INformative în Evaluarea Impactului TOXicologic: Investigarea Efectelor unor Fungicide Triazolice asupra Mediului și Sănătății Umane

Acronimul proiectului: EX-IN-TOX

Domeniul științific: Ecologie, Mediu, Schimbări climatice

Echipa de implementare:

Director proiect, Lect. Dr. AGACHI Bianca-Vanesa

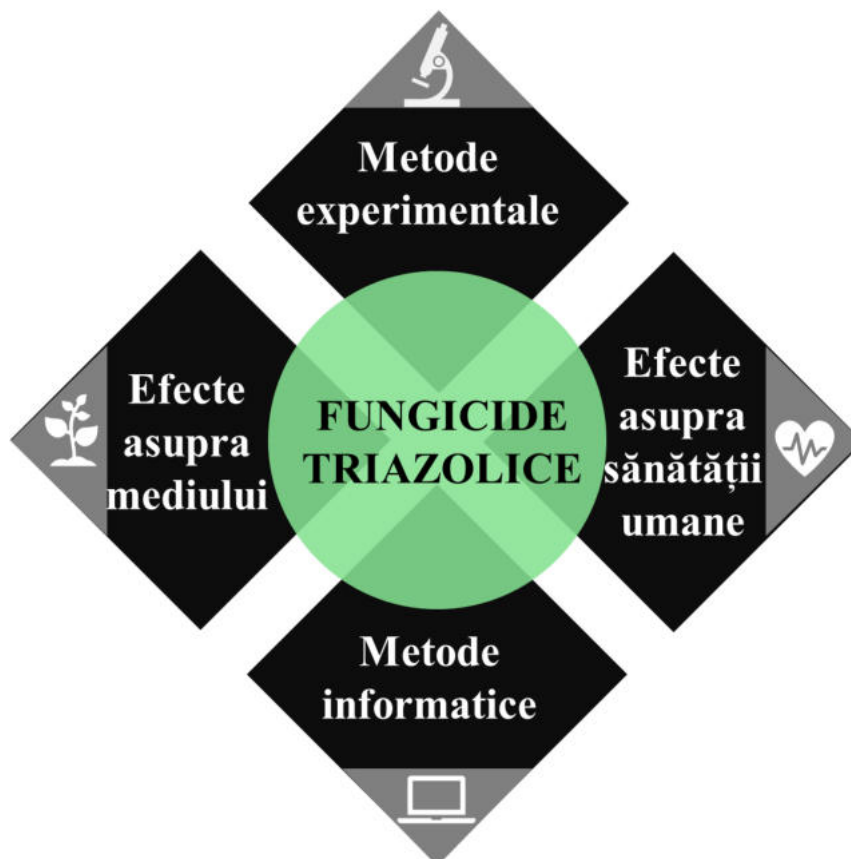
Membru echipă, Lect. Dr. IACHIMOV-DATCU Adina-Daniela

Membru echipă, Asist. Cercet. Dr. VULPE Constantina-Bianca

Membru echipă, Drd. PUJICIC Andrijana

Scopul proiectului: Scopul acestui proiect constă în analiza efectelor ecotoxicologice și asupra sănătății umane ale unor fungicide triazolice, prin integrarea metodelor experimentale cu tehnici informatice avansate.

Reprezentare grafică a proiectului



Obiectivele proiectului:

- O1.** Realizarea unei analize critice a literaturii de specialitate privind ecotoxicitatea și toxicitatea umană a fungicidelor triazolice, pentru a fundamenta abordarea metodologică a cercetării
- O2.** Evaluarea ecotoxicității acvatice a fungicidelor triazolice asupra plantelor acvatice model, precum *Lemna minor*, în scopul caracterizării impactului asupra ecosistemelor acvatice și al identificării unor potențiale riscuri ecologice
- O3.** Investigarea ecotoxicității terestre a fungicidelor triazolice asupra speciilor vegetale de interes agronomic (ex. porumb, ridiche, etc.), pentru a determina efectele acestora asupra culturilor agricole și sănătății ecosistemelor solului
- O4.** Analiza efectelor biochimice și moleculare induse de fungicidele triazolice în plantele expuse, pentru a investiga mecanismele de toxicitate
- O5.** Aplicarea metodelor computaționale avansate pentru modelarea ecotoxicității fungicidelor triazolice, predicția proprietăților ADMET (Absorbție, Distribuție, Metabolizare, Excreție și Toxicitate) la nivel uman, precum și investigarea interacțiunilor acestora cu molecule biologice relevante prin andocări moleculare
- O6.** Valorificarea și diseminarea rezultatelor științifice prin publicarea acestora în reviste de specialitate, prezentarea la conferințe naționale și internaționale și promovarea cunoștințelor obținute, pentru a crește impactul și vizibilitatea cercetării în domeniile toxicologiei mediului și sănătății publice

Activități propuse pentru atingerea obiectivelor:

- A1.** Analiza critică a literaturii de specialitate privind ecotoxicitatea și toxicitatea umană a fungicidelor triazolice
- A2.** Evaluarea ecotoxicității acvatice a fungicidelor triazolice asupra unor plantelor acvatice model
- A3.** Investigarea ecotoxicității terestre a fungicidelor triazolice asupra speciilor vegetale de interes agronomic
- A4.** Investigarea efectelor biochimice și moleculare ale fungicidelor triazolice asupra plantelor expuse
- A5.** Aplicarea metodelor computaționale pentru modelarea ecotoxicității și estimarea toxicității fungicidelor triazolice
- A6.** Valorificarea și diseminarea rezultatelor obținute

Calendarul activităților din proiect:

| Luna/activitatea | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 |
|------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| A1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A2 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| A6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Activități planificate pentru a doua perioadă de raportare:

- A1.** Analiza critică a literaturii de specialitate privind ecotoxicitatea și toxicitatea umană a fungicidelor triazolice
- A2.** Evaluarea ecotoxicității acvatice a fungicidelor triazolice asupra unor plantelor acvatice model
- A3.** Investigarea ecotoxicității terestre a fungicidelor triazolice asupra speciilor vegetale de interes agronomic
- A4.** Investigarea efectelor biochimice și moleculare ale fungicidelor triazolice asupra plantelor expuse
- A5.** Aplicarea metodelor computaționale pentru modelarea ecotoxicității și estimarea toxicității fungicidelor triazolice
- A6.** Valorificarea și diseminarea rezultatelor obținute

CUPRINS

| | |
|---|-----------|
| INTRODUCERE | 4 |
| METODOLOGIE | 5 |
| STUDIU DE LITERATURĂ CU PRIVIRE LA TOXICITATEA FUNGICIDELOR TRIAZOLICE ASUPRA SĂNĂTĂȚII UMANE | 5 |
| ECOTOXICITATEA ACVATICĂ A DIFENOCONAZOLULUI..... | 6 |
| ECOTOXICITATEA TERESTRĂ A DIFENOCONAZOLULUI..... | 6 |
| ASPECTE BIOCHIMICE ȘI MOLECULARE CU PRIVIRE LA FITOTOXICITATEA DIFENOCONAZOLULUI | 6 |
| MODELAREA ADMETOX A CELOR TREI FUNGICIDE TRIAZOLICE DE INTERES | 7 |
| REZULTATE OBTINUTE | 8 |
| STUDIU DE LITERATURĂ CU PRIVIRE LA TOXICITATEA FUNGICIDELOR TRIAZOLICE ASUPRA SĂNĂTĂȚII UMANE | 8 |
| ECOTOXICITATEA ACVATICĂ A DIFENOCONAZOLULUI..... | 10 |
| ECOTOXICITATEA TERESTRĂ A DIFENOCONAZOLULUI..... | 12 |
| ASPECTE BIOCHIMICE ȘI MOLECULARE CU PRIVIRE LA FITOTOXICITATEA DIFENOCONAZOLULUI | 14 |
| MODELAREA ADMETOX A CELOR TREI FUNGICIDE TRIAZOLICE DE INTERES | 14 |
| VALORIFICAREA REZULTATELOR | 16 |
| CONCLUZII | 17 |
| BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ | 18 |

LISTA FIGURILOR

| | |
|---|----|
| FIGURA 1. NUMĂRUL DE STUDII <i>IN VITRO</i> CARE CONȚINE PARAMETRI TOXICOLOGICI CANTITATIVI PENTRU CELE 10 FUNGICIDE TRIAZOLICE ANALIZATE | 8 |
| FIGURA 2. NUMĂRUL DE STUDII <i>IN VIVO</i> CARE CONȚINE PARAMETRI TOXICOLOGICI CANTITATIVI PENTRU CELE 10 FUNGICIDE TRIAZOLICE ANALIZATE | 9 |
| FIGURA 3. PARAMETRI TOXICOLOGICI IDENTIFICAȚI ÎN STUDIILE <i>IN VIVO</i> PENTRU CELE 10 FUNGICIDE TRIAZOLICE ANALIZATE | 9 |
| FIGURA 4. COLONII DE <i>LEMNA MINOR</i> | 10 |
| FIGURA 5. EFECTUL EXPUNERII <i>LEMNA MINOR</i> LA DIFENOCONAZOL ASUPRA NUMĂRULUI DE FRONDE VERZI ȘI CLOROTICE ÎN CADRUL TESTULUI PRELIMINAR DE TATONARE..... | 10 |
| FIGURA 6. EFECTUL EXPUNERII <i>LEMNA MINOR</i> LA DIFENOCONAZOL ASUPRA NUMĂRULUI DE COLONII ÎN CADRUL TESTULUI PRELIMINAR DE TATONARE..... | 11 |
| FIGURA 7. EFECTUL EXPUNERII <i>LEMNA MINOR</i> LA DIFENOCONAZOL ASUPRA NUMĂRULUI DE FRONDE VERZI ȘI CLOROTICE..... | 11 |
| FIGURA 8. EFECTUL EXPUNERII <i>LEMNA MINOR</i> LA DIFENOCONAZOL ASUPRA NUMĂRULUI DE COLONII | 11 |
| FIGURA 9. EFECTUL EXPUNERII <i>LEMNA MINOR</i> LA DIFENOCONAZOL ASUPRA RAPORTULUI NR. FRONDE/COLONIE..... | 12 |
| FIGURA 10. SEMINȚE DE (A) RIDICHE (<i>RAPHANUS SATIVUS</i>) ȘI (B) PORUMB (<i>ZE A MAYS</i>) GERMINATE | 12 |
| FIGURA 11. EFECTUL DIFENOCONAZOLULUI ASUPRA GERMINĂRII SEMINȚELOR DE RIDICHE ÎN CADRUL TESTULUI PRELIMINAR DE TATONARE.... | 12 |
| FIGURA 12. EFECTUL DIFENOCONAZOLULUI ASUPRA GERMINĂRII SEMINȚELOR DE PORUMB ÎN CADRUL TESTULUI PRELIMINAR DE TATONARE ... | 13 |
| FIGURA 13. EFECTUL DIFENOCONAZOLULUI ASUPRA GERMINĂRII SEMINȚELOR DE RIDICHE | 13 |
| FIGURA 14. EFECTUL DIFENOCONAZOLULUI ASUPRA GERMINĂRII SEMINȚELOR DE PORUMB | 13 |
| FIGURA 15. PROFILUL ADMETOX AL DIFENOCONAZOLULUI, MEFENTRIFLUCONAZOLULUI ȘI PROTIOCONAZOLULUI DETERMINAT CU AJUTORUL PROGRAMULUI ADMETLAB 3.0..... | 15 |
| FIGURA 16. PREDICȚII CU PRIVIRE LA EFECTELE CELOR TREI FUNGICIDE DE INTERES ASUPRA MEDIULUI, UTILIZÂND ADMETSAR 3.0 | 15 |
| FIGURA 17. PREDICȚII CU PRIVIRE LA EFECTELE CELOR TREI FUNGICIDE DE INTERES ASUPRA MEDIULUI, UTILIZÂND ADMETLAB 3.0..... | 16 |

LISTA TABELELOR

| | |
|---|----|
| TABELUL 1. GRADUL DE REALIZARE A ACTIVITĂȚILOR PROPUSE PENTRU A DOUA PERIOADĂ RAPORTATĂ..... | 17 |
|---|----|

INTRODUCERE

Agricultura din ultimele decenii este modelată de necesitatea simultană de a produce mai mult, de a furniza alimente sigure unei populații în creștere și de a limita degradarea mediului. Pentru a răspunde acestor provocări, managementul bolilor plantelor a devenit un pilon esențial al practicilor agricole, iar fungicidele sunt printre cele mai utilizate instrumente de control al infecțiilor fungice ce pot compromite considerabil recoltele. O categorie importantă o reprezintă fungicidele triazolice, apreciate pentru modul lor specific de acțiune asupra proceselor biochimice ale agenților patogeni și pentru stabilitatea lor în condiții variate de cultură. În pofida beneficiilor agronomice evidente, răspândirea lor pe termen lung a atras atenția asupra posibilelor efecte perturbatoare asupra ecosistemelor și asupra riscurilor indirecte care pot apărea pentru sănătatea consumatorilor, odată cu acumularea reziduurilor în mediu.

Utilizarea intensivă și, în numeroase cazuri, inadecvată a fungicidelor din clasa triazolilor — fie prin aplicări frecvente, nerespectarea concentrațiilor optime sau absența rotației cu alte substanțe active — amplifică vulnerabilitățile asociate acestor compuși. Triazolii se remarcă printr-o durată mare de persistență în mediile terestre și acvatică, ceea ce favorizează acumularea lor progresivă în sol, în corpurile de apă și în organismele expuse. Această acumulare cronică poate perturba grav echilibrul ecologic, influențând diversitatea speciilor și dinamica sistemelor trofice. Simultan, transferul reziduurilor către populație, în principal prin alimente și surse de apă contaminate, generează preocupări legitime privind potențialul lor toxicologic. În consecință, evaluarea triazolilor nu poate rămâne ancorată exclusiv în criteriile de eficiență agronomică, ci trebuie să includă o analiză riguroasă a mecanismelor lor de acțiune toxică și a repercusiunilor ecologice pe termen lung.

Fungicidele din clasa triazolilor sunt compuși organici derivați din triazol, caracterizați prin prezența unui nucleu heterociclic aromatic și a unor substituenți funcționali care le conferă activitate antifungică specifică. Deși o parte dintre aceste molecule au fost retrase din utilizare în Uniunea Europeană ca urmare a reevaluărilor privind siguranța lor, numeroși reprezentanți ai clasei continuă să fie autorizați și comercializați. Persistența lor pe piață, combinată cu nivelul adesea insuficient al pregătirii utilizatorilor finali, conduce frecvent la aplicări inadecvate — fie prin dozare excesivă, fie prin repetarea nejustificată a tratamentelor — ceea ce accentuează potențialele efecte nedorite. În acest cadru, studiul de față își propune să analizeze în detaliu profilul toxicologic și ecotoxic al unor triazoli încă permiși în circuitul agricol european, subliniind importanța supravegherii constante a impactului lor asupra mediului și sănătății publice.

Cercetarea desfășurată în cadrul acestui proiect se focalizează asupra a trei fungicide triazolice utilizate pe scară largă în practicile agricole moderne: difenoconazolul, mefentrifluconazolul și protioconazolul. Pentru aceste substanțe, se urmărește caracterizarea detaliată a profilului toxicologic și ecotoxic, printr-o combinație de analize computaționale și investigații experimentale.

Evaluarea efectelor acestor compuși necesită o perspectivă integrativă, având în vedere complexitatea interacțiunilor dintre substanțele chimice, organisme și mediu. Din punct de vedere toxicologic, analiza presupune două direcții majore: toxicocinetica, care examinează modul în care substanța este absorbită, distribuită, transformată metabolic și eliminată din organism; respectiv toxicodinamica, care se concentrează asupra mecanismelor prin care compusul exercită efecte dăunătoare la nivel celular și molecular. Complementar, ecotoxicologia oferă cadrul necesar pentru investigarea impactului acestor fungicide asupra organismelor non-țintă și funcționării ecosistemelor. În mod particular, fitotoxicologia — ramura care analizează efectele poluanților asupra plantelor — are o relevanță deosebită pentru aprecierea riscurilor asociate culturilor agricole și vegetației expuse.

Pornind de la aceste premise, studiul de față urmărește o abordare multidisciplinară, capabilă să îmbine analiza literaturii științifice cu instrumente computaționale avansate și cu experimente orientate către evaluarea efectelor biologice directe. Integrarea acestor metode permite atât estimarea predictivă a riscurilor pentru sănătatea umană și integritatea mediului, cât și observarea empirică a consecințelor asupra plantelor. Prin această strategie combinată, cercetarea aspiră să contribuie la fundamentarea unei utilizări responsabile a fungicidelor triazolice și să susțină inițiativele de conservare a ecosistemelor și protecție a sănătății publice, în acord cu principiile agriculturii durabile.

METODOLOGIE

În cea de-a doua perioadă de raportare a proiectului au fost demarate toate cele șase activități prevăzute în planul de lucru, corespunzătoare etichetelor A1–A6. Activitatea A1 a reprezentat continuarea cercetărilor privind evaluarea toxicității fungicidelor triazolice asupra sănătății umane, demarate în prima perioadă de proiect, extinzând însă semnificativ analiza inițială. Obiectivul acestei activități a constat în realizarea unui studiu de literatură exhaustiv, menit să sintetizeze și să compare datele științifice existente referitoare la efectele toxice potențiale ale fungicidelor triazolice autorizate în Uniunea Europeană asupra organismului uman.

Activitatea A2 a fost concepută pentru a evalua efectele ecotoxicologice ale celor trei fungicide triazolice studiate asupra plantei acvatică *Lemna minor*. În cadrul acestei activități, s-a inițiat testarea primului fungicid triazolic de interes, difenoconazolul, utilizat sub formă comercială, Difenzone 250EC, cu o concentrație de 250 g/L difenoconazol. Testarea a fost structurată în două etape: un test preliminar de tatonare și un test ulterior de inhibare a creșterii *Lemna minor*, menite să determine răspunsul plantei la expunerea la substanța activă.

Activitatea A3 a fost axată pe evaluarea fitotoxicității terestre a celor trei fungicide triazolice asupra unor specii vegetale de interes agricol. În această etapă de raportare a fost inițiată testarea difenoconazolului asupra ridichii și porumbului, printr-un test preliminar de tatonare, urmat de un test de germinare, având scopul de a aprecia efectele substanței asupra dezvoltării timpurii a plantelor.

Activitatea A4 a fost dedicată investigării efectelor biochimice și moleculare ale fungicidelor triazolice asupra plantelor expuse. În această perioadă de raportare, s-a efectuat o analiză preliminară a unor parametri biochimici relevanți, atât pentru plantele acvatică, cât și pentru cele terestre, supuse tratamentului cu difenoconazol, având scopul de a identifica răspunsurile fiziologice și potențialele modificări moleculare induse de expunere.

Activitatea A5 a fost orientată către studiul computațional, prin modelarea parametrilor ADMETox (Absorbție, Distribuție, Metabolism, Excreție și Toxicitate) pentru cele trei fungicide triazolice de interes în cadrul proiectului. În cea de-a doua perioadă de raportare, analiza a fost extinsă pentru a include și evaluarea efectelor asupra mediului, utilizând atât programul informatic folosit anterior, cât și o aplicație suplimentară, pentru o estimare mai cuprinzătoare a riscurilor asupra sănătății umane și a mediului.

Activitatea A6, dedicată valorificării și diseminării rezultatelor obținute în cadrul proiectului, a fost inițiată conform calendarului în cea de-a doua perioadă de raportare, continuând practic activitățile derulate anterior. Aceasta a inclus prezentarea unor rezultate preliminare la o conferință științifică, precum și elaborarea unui manuscris destinat publicării, menite să asigure diseminarea și vizibilitatea datelor generate în cadrul proiectului.

Studiu de literatură cu privire la toxicitatea fungicidelor triazolice asupra sănătății umane

Realizarea studiului privind toxicitatea fungicidelor triazolice asupra sănătății umane a presupus extinderea și aprofundarea analizei inițiate în etapa precedentă, printr-o selecție riguroasă a tipurilor de date ce urmau a fi incluse. În această etapă, gama compușilor de interes a fost extinsă, vizând în mod specific fungicide triazolice autorizate de Uniunea Europeană, conform informațiilor disponibile în Baza de date a UE privind pesticidele – Substanțe active. Această selecție a fost realizată pentru a plasa substanțele de interes într-un context comparativ mai larg și pentru a evidenția potențialele particularități structurale și toxicodinamice ale fiecărui compus.

Ulterior, analiza a fost extinsă prin definirea criteriilor de selecție a surselor de date, excluzându-se studiile care nu furnizau informații suficiente sau verificabile. Analiza propriu-zisă a fost realizată sistematic, utilizând baze de date precum Web of Science, Google Scholar și PPDB (Pesticide Properties Database), incluzând doar studiile identificate prin aceste surse. Pentru a asigura calitatea, consistența și comparabilitatea informațiilor, au fost luate în considerare exclusiv lucrările publicate în limba engleză și liber accesibile.

Au fost luate în considerare exclusiv studii care furnizau date cantitative privind anumiți parametri toxicologici, precum LD₅₀ (doza letală pentru 50% din populația testată), LC₅₀ (concentrația letală pentru 50% din populația testată), IC₅₀ (concentrația inhibitorie pentru 50% dintr-un sistem biologic), EC₅₀ (concentrația efecace pentru 50% dintr-un răspuns biologic) sau LOEC (cea mai mică concentrație efectivă observată). Datele au fost obținute din studii *in vivo* pe mamifere și *in vitro* pe linii celulare umane sau de mamifere; în cazul studiilor *in vitro*, au fost investigate și mecanismele moleculare implicate. Baza de date PPDB (Pesticide Properties Database) a fost utilizată pentru extragerea informațiilor referitoare la probleme generale și specifice de sănătate. Totodată, au fost identificate informații cu privire la expunere și aspectele toxicocinetice.

Ecotoxicitatea acvatică a difenoconazolului

Testarea efectelor difenoconazolului asupra plantei acvatice *Lemna minor* a fost realizată în două etape experimentale distincte: un test preliminar de tatonare și un test de inhibare a creșterii.

Testul preliminar a urmărit identificarea intervalului de concentrații relevante biologic și a implicat expunerea plantelor la cinci concentrații de difenoconazol, obținute prin diluarea produsului comercial în mediul de cultură, cuprinse între 12,5 g/L și 0,00125 g/L, fiecare testată în triplicat. Experimentul a fost realizat prin expunerea a câte 10 fronde (organizate în colonii de 3–4 fronde) în 30 mL soluție test, pe o durată de 7 zile.

Ulterior, testul de inhibare a creșterii a fost efectuat în condiții experimentale similare, dar utilizând un interval mai restrâns și mai scăzut de concentrații (0,125–0,0000125 g/L), selectat pe baza rezultatelor obținute în etapa de tatonare.

Ambele teste au inclus un control negativ (mediul de cultură necontaminat) și un control pozitiv (soluție de clorură de zinc 0,5%). La finalul expunerii, au fost cuantificați parametrii biologici relevanți, respectiv numărul de fronde verzi, fronde clorotice și numărul total de colonii.

Ecotoxicitatea terestră a difenoconazolului

Fitotoxicitatea terestră a difenoconazolului a fost evaluată prin două teste succesive, ambele bazate pe germinarea semințelor de ridiche și porumb pe hârtie de filtru. Primul test, de tip preliminar (tatonare), a urmărit identificarea intervalului de concentrații relevante biologic. Acesta a presupus expunerea a câte 10 semințe de porumb și 10 semințe de ridiche la 1,5 mL soluție de difenoconazol, în concentrații cuprinse între 250 și 0,0125 g/L, pe o durată de 7 zile. Testul ulterior a fost realizat în condiții experimentale identice, dar utilizând un interval ajustat de concentrații, respectiv 250–1 g/L, selectat pe baza rezultatelor preliminare.

În ambele experimente a fost inclus și un control negativ, reprezentat de apă distilată. Parametrul principal monitorizat la finalul perioadei de expunere a fost procentul de germinare, exprimat prin numărul de semințe germinate pentru fiecare specie testată per numărul total de semințe utilizate per test.

Aspecte biochimice și moleculare cu privire la fitotoxicitatea difenoconazolului

Potențialele efecte biochimice și moleculare ale difenoconazolului asupra plantelor expuse au fost investigate printr-o analiză preliminară, realizată pe două tipuri de organisme vegetale: *Lemna minor* și rădăcinile de ridiche și porumb obținute în urma testelor de germinare. Materialul vegetal a fost prelevat după expunerea prealabilă la diferite concentrații de difenoconazol.

Au fost determinați mai mulți parametri biochimici relevanți pentru evaluarea stresului oxidativ și a modificărilor metabolice:

- concentrația totală de proteine, utilă pentru evidențierea modificărilor în echilibrul metabolic al plantelor;
- conținutul de zaharuri reducătoare, indicator al perturbărilor în metabolismul glucidic;
- activitatea catalazei, enzimă cheie în detoxifierea peroxidului de hidrogen și în gestionarea stresului oxidativ;

- activitatea guaiacol-peroxidazei, implicată în procesele de apărare antioxidantă.

Modelarea ADMETox a celor trei fungicide triazolice de interes

Pentru elaborarea studiului computațional dedicat caracterizării profilului ADMETox (Absorbție, Distribuție, Metabolism, Excreție și Toxicitate) al celor trei fungicide triazolice investigate – difenoconazol, mefentrifluconazol și protioconazol – a fost aplicată o strategie *in silico* fundamentată pe instrumente de predicție bioinformatică, menită să ofere o evaluare preliminară a comportamentului toxicologic al acestor compuși.

În cea de-a doua etapă a analizei, platforma admetSAR 3.0 a fost utilizată pentru extinderea predicțiilor către organisme reprezentative pentru mediu, permițând estimarea potențialelor efecte ecotoxice. Complementar, software-ul ADMETlab 3.0 a fost integrat în procesul de modelare pentru a consolida evaluarea *in silico* a parametrilor ADMETox și pentru a obține o apreciere comparativă mai robustă a profilului toxicologic al celor trei fungicide.

REZULTATE OBȚINUTE

Studiu de literatură cu privire la toxicitatea fungicidelor triazolice asupra sănătății umane

Au fost analizate 35 de fungicide triazolice în vederea evaluării statutului lor de aprobare la nivelul Uniunii Europene, lista incluzând următorii compuși: azaconazol, bitertanol, bromuconazol, ciproconazol, difenoconazol, diniconazol, epoxiconazol, etaconazol, fenbuconazol, fluconazol, fluotrimazol, fluoxitioconazol, fluquinconazol, flusilazol, flutriafol, furconazol, hexaconazol, imibenconazol, ipconazol, ipfentrifluconazol, mefentrifluconazol, metconazol, miclobutanil, paclobutrazol, penconazol, propiconazol, protioconazol, quinconazol, simeconazol, tebuconazol, tetraconazol, triadimefon, triadimenol, triciclazol și triticonazol. În urma evaluării statutului reglementar, doar 10 dintre acești compuși au fost identificați ca fiind aprobați pentru utilizare în Uniunea Europeană, și anume: bromuconazol (BRO), difenoconazol (DIF), mefentrifluconazol (MEF), metconazol (MET), paclobutrazol (PAC), penconazol (PEN), protioconazol (PRO), tebuconazol (TEB), tetraconazol (TET) și triticonazol (TRI). Aceste 10 fungicide triazolice aprobate au fost selectate ca substanțe de interes pentru studiul de literatură privind toxicitatea lor asupra sănătății umane, reprezentând grupul de compuși pentru care analiza toxicologică comparativă este relevantă în contextul utilizării actuale în agricultură.

Un prim aspect investigat a vizat modalitățile de expunere la fungicidele triazolice, aceasta putând surveni atât în timpul manipulării, aplicării sau procesării produselor fitosanitare, cât și prin consumul de alimente contaminate, respectiv prin expuneri accidentale. Totuși, datele experimentale privind căile de expunere s-au dovedit limitate. Baza de date PPDB a furnizat informații referitoare la parametri precum doza zilnică acceptabilă, nivelul acceptabil de expunere acută pentru operator și nivelul acceptabil de expunere sistemică pentru operator, deși nu toate valorile au fost disponibile pentru fiecare dintre fungicidele analizate.

În ceea ce privește profilurile toxicocinetice de tip ADME, acestea au fost în mare parte identificate prin predicții *in silico*, utilizând platforme bioinformatiche precum ADMETlab 2.0, admetSAR 2.0 și SwissADME. Chiar și astfel, pentru unele dintre cele 10 fungicide selectate, informațiile disponibile au rămas parțiale sau insuficient documentate.

Datele privind efectele *in vitro* au fost identificate pentru toate cele 10 fungicide analizate, cu excepția penconazolului și mefentrifluconazolului (Figura 1). Informațiile au provenit din studii efectuate pe diverse linii celulare de mamifere și umane, incluzând linii celulare normale, tumorale, stem, transformate sau chiar imortalizate.

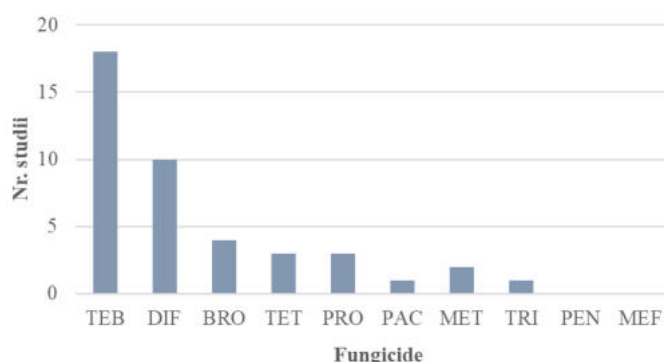


Figura 1. Numărul de studii *in vitro* care conține parametri toxicologici cantitativi pentru cele 10 fungicide triazolice analizate

Dintre fungicidele analizate, tebuconazolul a prezentat cele mai numeroase date *in vitro*, urmat de difenoconazol. În ceea ce privește distribuția datelor pe linii celulare, cele mai multe informații pentru multiple fungicide au fost obținute folosind celulele epiteliale derivate din carcinom hepatocelular uman și linii celulare granulosa umane, în timp ce pentru un singur fungicid, cele mai multe date au fost colectate pe linie celulară adrenocorticală umană și linie celulară de cancer mamar uman.

Parametrii toxicologici evaluați în studiile *in vitro* au inclus IC₅₀, LC₅₀, EC₅₀ și LOEC. Acești parametri au fost utilizați pentru a compara toxicitatea diferitelor fungicide triazolice. Dintre acestea, tetraconazolul s-a evidențiat ca fiind cel mai toxic, prezentând valori ale parametrilor toxicologici cele mai scăzute, în timp ce difenoconazolul a fost cel mai puțin toxic în testele *in vitro*.

Analiza mecanismelor moleculare evidențiate în studiile *in vitro* a relevat că cele mai frecvente efecte sunt inducerea apoptozei, stresul oxidativ și deteriorarea ADN-ului, printre alte tipuri variate de răspunsuri celulare. Date privind aceste mecanisme nu au putut fi identificate pentru penconazol, mefentrifluconazol și triticonazol.

În ceea ce privește studiile *in vivo*, majoritatea datelor au fost obținute pe șobolan, fiind disponibile doar câteva informații pentru șoarece sau iepure. Aceste date au fost colectate pentru toate cele 10 fungicide analizate, bromuconazolul prezentând cel mai mare volum de informații, în timp ce mefentrifluconazolul a avut cele mai puține date (Figura 2).

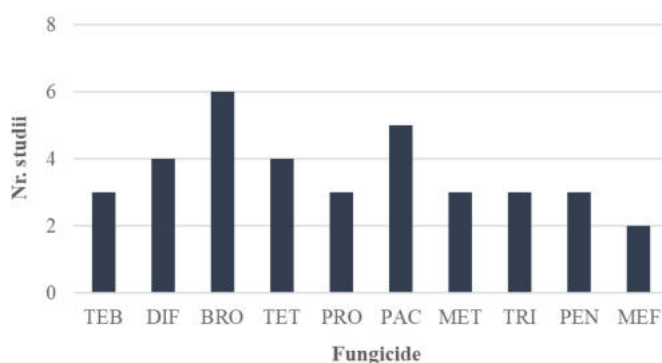


Figura 2. Numărul de studii *in vivo* care conține parametri toxicologici cantitativi pentru cele 10 fungicide triazolice analizate

Parametrii incluși în analiză au vizat toxicitatea orală, dermică și inhalatorie, reprezentând principalele trei căi de expunere la fungicide. Rezultatele au arătat că:

- toxicitatea orală cea mai mare a fost înregistrată pentru bromuconazol, urmat de tetraconazol, în timp ce protioconazolul și triticonazolul au fost cele mai puțin toxice;
- toxicitatea dermică cea mai scăzută a fost observată pentru mefentrifluconazol, urmat de penconazol, celelalte fungicide prezentând valori similare;
- toxicitatea inhalatorie cea mai ridicată a fost asociată cu paclobutrazol, iar cea mai scăzută cu tebuconazol (Figura 3).

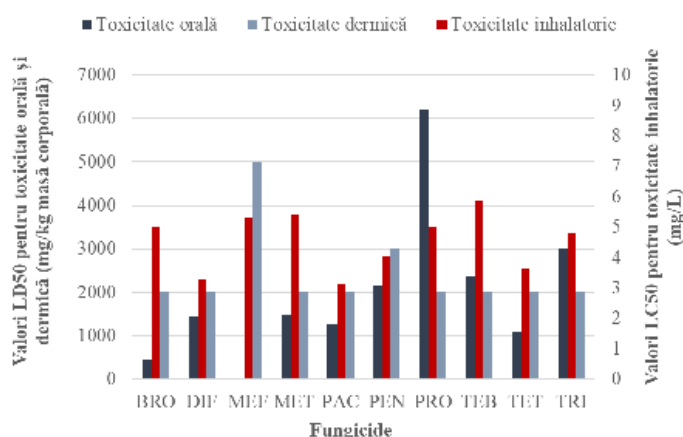


Figura 3. Parametri toxicologici identificați în studiile *in vivo* pentru cele 10 fungicide triazolice analizate

Conform bazei de date PPDB, informațiile referitoare la probleme generale și specifice de sănătate au evidențiat pentru unele fungicide, precum tebuconazol și difenoconazol, potențiale efecte de tipul: toxic pentru

rinichi, iritant ocular, toxic pentru sânge, toxic pentru inimă, iritant cutanat, toxic pentru ficat și perturbator endocrin.

În mare parte, studiul a fost finalizat în această etapă de raportare, conducând la concluziile clar exprimate anterior cu privire la efectele *in vitro* și *in vivo* ale fungicidelor triazolice autorizate în Uniunea Europeană asupra sănătății umane. Datele colectate au fost analizate în detaliu și sintetizate pentru elaborarea unui manuscris de tip review sistematic, care a fost acceptat pentru publicare în revista *Journal of Xenobiotics*, clasificată în zona Q1 în categoria „Toxicology”, cu un factor de impact de 4,4 și un Article Influence Score de 1,034.

Ecotoxicitatea acvatică a difenoconazolului

Ecotoxicitatea acvatică a difenoconazolului a fost evaluată pe *Lemna minor* (Figura 4) prin desfășurarea a două tipuri de teste complementare: un test preliminar de tatonare și un test de inhibare a creșterii.



Figura 4. Colonii de *Lemna minor*

Testul preliminar a fost realizat prin expunerea plantei *L. minor* la concentrații de difenoconazol cuprinse între 250 și 0,00125 g/L. Rezultatele au indicat necesitatea recalibrării intervalului de concentrații, deoarece numărul de fronde verzi a fost comparabil cu cel al controlului doar la cea mai mică concentrație (Figura 5), iar numărul de colonii a fost redus chiar și la această concentrație (Figura 6). În consecință, pentru testul de inhibare a creșterii a fost selectat un interval mai restrâns de concentrații, adaptat în funcție de observațiile preliminare.

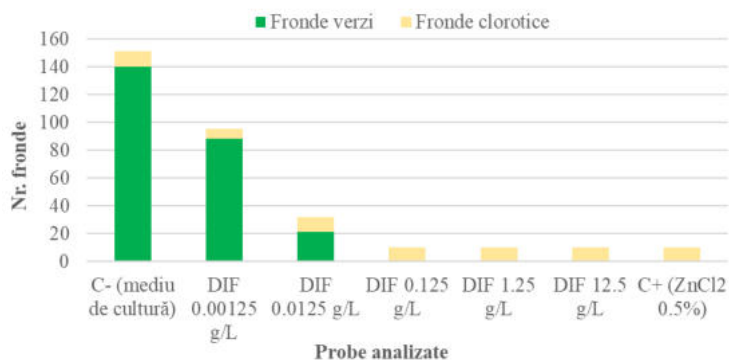


Figura 5. Efectul expunerii *Lemna minor* la difenoconazol asupra numărului de fronde verzi și clorotice în cadrul testului preliminar de tatonare

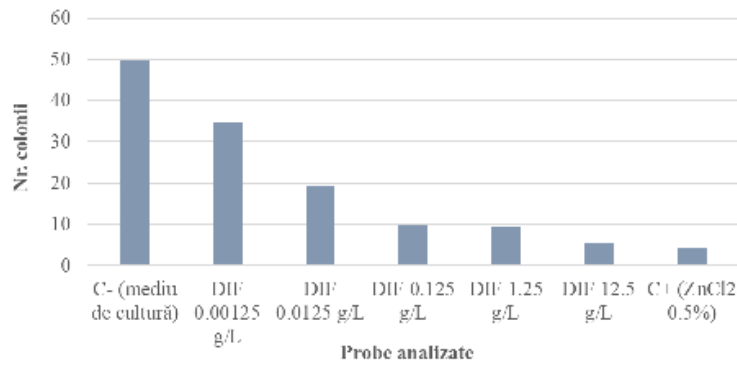


Figura 6. Efectul expunerii *Lemna minor* la difenoconazol asupra numărului de colonii în cadrul testului preliminar de tatonare

Testul de inhibare a creșterii a presupus expunerea plantelor acvatiche la concentrații de difenoconazol cuprinse între 0,125 și 0,0000125 g/L, ceea ce reprezintă concentrații mult mai mici decât cele utilizate în testul preliminar de tatonare. În cadrul acestui test, concentrațiile selectate s-au dovedit adecvate, permițând evaluarea efectelor la ambele capete ale spectrului: fără efect semnificativ și cu efect puternic.

Numărul de fronde verzi a fost crescut la concentrațiile mici de 0,0000125–0,00125 g/L, în timp ce frondele clorotice au fost observate în principal la cele mai mari două concentrații testate, deși au fost prezente și la concentrațiile de 0,000125 și 0,00125 g/L (Figura 7).

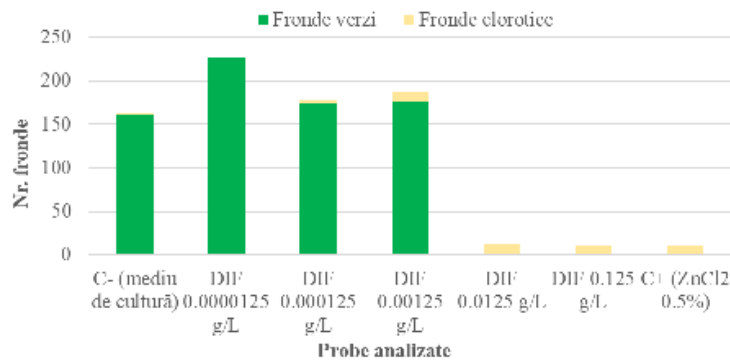


Figura 7. Efectul expunerii *Lemna minor* la difenoconazol asupra numărului de fronde verzi și clorotice

Numărul de colonii a fost corelat cu aceste observații: la concentrațiile mici de 0,0000125–0,00125 g/L, numărul de colonii a fost comparabil sau chiar mai mare decât cel al controlului negativ, în timp ce la concentrațiile mai ridicate, 0,0125–0,125 g/L, numărul de colonii s-a apropiat de valorile înregistrate pentru controlul pozitiv (Figura 8).

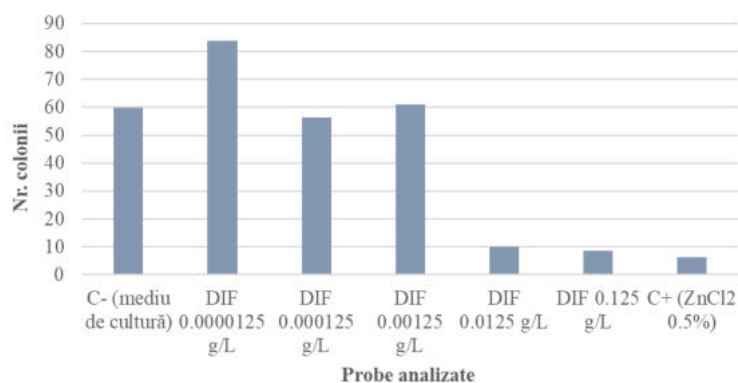


Figura 8. Efectul expunerii *Lemna minor* la difenoconazol asupra numărului de colonii

Mai mult, analiza raportului dintre numărul de fronde și numărul de colonii a evidențiat că concentrațiile cele mai mari testate ar putea provoca dezagregarea coloniilor, evidențiind un efect suplimentar asupra structurii coloniale, dincolo de impactul asupra numărului total de fronde și de colonii (Figura 9).

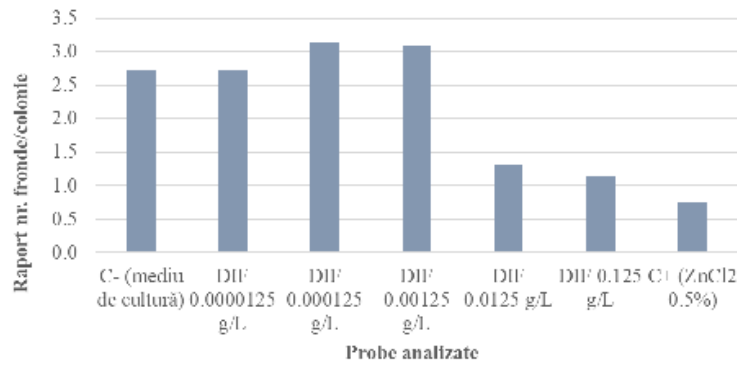


Figura 9. Efectul expunerii *Lemna minor* la difenoconazol asupra raportului nr. fronde/colonie

Testele realizate pe *Lemna minor* au demonstrat că difenoconazolul exercită efecte dependente de concentrație, atât asupra numărului de fronde și colonii, cât și asupra stării fiziologice a acestora, evidențiată prin apariția frondelor clorotice și posibila dezagregare a coloniilor la concentrațiile maxime testate.

Activitatea va fi continuată în următoarea perioadă a proiectului, atât pentru investigarea detaliată a mecanismelor biochimice și moleculare implicate în răspunsul plantelor acvatice la difenoconazol, cât și pentru evaluarea efectelor celorlalte două fungicide triazolice de interes din cadrul proiectului.

Ecotoxicitatea terestră a difenoconazolului

Ecotoxicitatea terestră a difenoconazolului a fost evaluată pe două specii de interes agricol, ridiche și porumb (Figura 10), prin desfășurarea unui test preliminar de tatonare și a unui test de germinare.

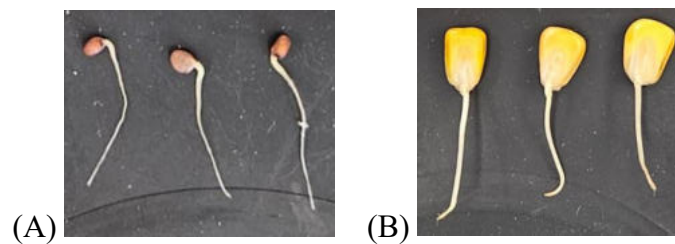


Figura 10. Semințe de (A) ridiche (*Raphanus sativus*) și (B) porumb (*Zea mays*) germinate

Testul preliminar a implicat expunerea a câte 10 semințe de ridiche și porumb la concentrații de difenoconazol cuprinse între 250 și 0,0125 g/L. Numărul de semințe germinate a fost ridicat la concentrațiile de 12,5–0,0125 g/L pentru ambele specii (Figura 11 și Figura 12), ceea ce a evidențiat necesitatea includerii în test a unei concentrații puțin mai mari decât 12,5 g/L, pe lângă 250 g/L, pentru o evaluare mai completă a efectelor asupra germinației.

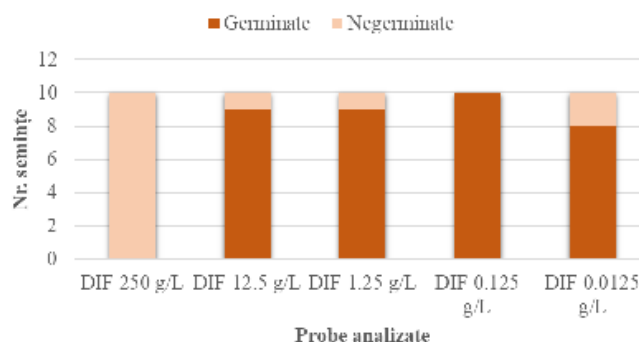


Figura 11. Efectul difenoconazolului asupra germinării semințelor de ridiche în cadrul testului preliminar de tatonare

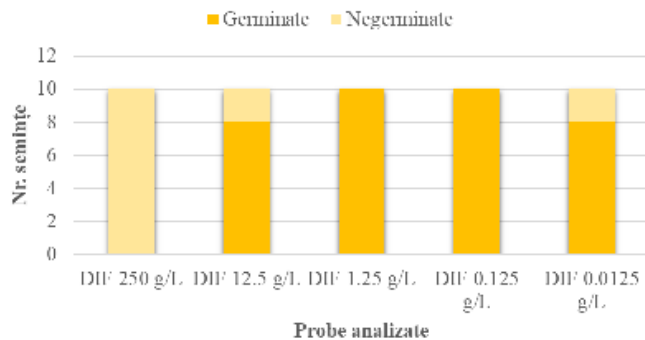


Figura 12. Efectul difenoconazolului asupra germinării semințelor de porumb în cadrul testului preliminar de tatonare

Testul ulterior de germinare a inclus concentrații de difenoconazol cuprinse între 1 și 250 g/L, care au exercitat un efect puternic asupra germinății semințelor. La ridiche, doar concentrația de 1 g/L a permis germinarea semințelor, în timp ce la celelalte concentrații germinarea a fost inhibată complet (Figura 13). La porumb, câteva semințe au germinat doar la concentrațiile de 1 și 10 g/L, în timp ce la restul concentrațiilor germinația a fost puternic afectată (Figura 14).

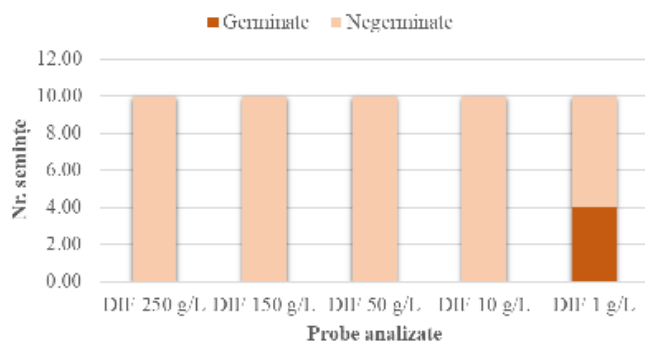


Figura 13. Efectul difenoconazolului asupra germinării semințelor de ridiche

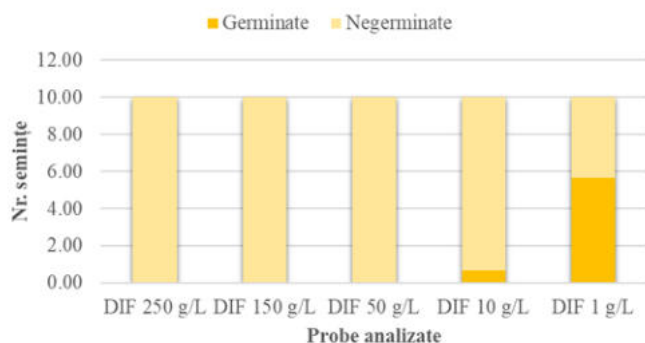


Figura 14. Efectul difenoconazolului asupra germinării semințelor de porumb

Rezultatele obținute indică faptul că difenoconazolul exercită efecte dependente de concentrație asupra germinății semințelor de ridiche și porumb, cu inhibarea aproape completă a germinății la concentrații ridicate. Această observație subliniază sensibilitatea acestor plante la expunerea la fungicide triazolice și importanța definirii corecte a intervalului de concentrații pentru teste fiabile de ecotoxicitate terestră.

Aceste rezultate subliniază importanța considerării și celui de-al doilea test ca test preliminar de tatonare, precum și necesitatea reevaluării și reselectării concentrațiilor incluse în testul de germinare și în analizele ulterioare. În continuare, aceste teste vor fi realizate cu analize mai detaliate, iar celelalte două fungicide de interes vor fi incluse în studiul ecotoxicologic în următoarea etapă a proiectului.

Aspecte biochimice și moleculare cu privire la fitotoxicitatea difenoconazolului

Întrucât analiza efectelor biochimice și moleculare a fost demarată în această etapă de raportare abia în luna a 9-a a proiectului (decembrie), care reprezintă ultima lună a perioadei raportate, studiul se află într-un stadiu incipient și preliminar. Această etapă a inclus evaluarea unor parametri biochimici din material vegetal obținut în cadrul ambelor teste de ecotoxicitate: plante acvatice întregi și rădăcini obținute prin germinare.

Ambele tipuri de materiale au fost analizate pentru parametrii comuni: concentrația de proteine, zaharuri reducătoare și activitatea enzimelor catalază și guaiacol peroxidază. În plus, pentru plantele acvatice, s-a evaluat separat conținutul de clorofile. În acest scop, au fost preparate două tipuri de extracte din *Lemna minor* (în acetona și în soluție tampon) și un tip de extract din rădăcinile de ridiche și porumb (în soluție tampon).

După obținerea extractului în acetona, s-a realizat cuantificarea spectrofotometrică a clorofilor, utilizând formule specifice pentru determinarea concentrațiilor de clorofilă a, clorofilă b și clorofilă totală (a+b).

În cazul extractelor în soluție tampon, s-a determinat spectrofotometric concentrația de proteine prin reacția cu acid bicinconinic, valorile fiind calculate utilizând o curbă de etalonare realizată cu albumină serică bovină. Zaharurile reducătoare au fost cuantificate spectrofotometric prin metoda DNS, prin reacția cu acid 3,5-dinitrosalicilic, folosind o curbă de etalonare cu glucoză.

Activitatea catalazică a fost evaluată spectrofotometric, în regim cinetic, prin măsurarea reacției de descompunere a peroxidului de hidrogen, iar activitatea guaiacol peroxidazei a fost determinată tot spectrofotometric, în regim cinetic, prin utilizarea guaiacolului ca substrat.

Rezultatele obținute până în prezent sunt în formă brută, însă se evidențiază deja diferențe clare între concentrațiile la care au fost expuse plantele. În următoarea perioadă a proiectului este prevăzută analiza detaliată a datelor obținute în primul test biochimic, precum și aprofundarea acestora prin teste ulterioare, realizate în paralel cu evaluările de ecotoxicitate acvatică și terestră, extinzând studiul și asupra celorlalte două fungicide triazolice de interes.

Modelarea ADMETox a celor trei fungicide triazolice de interes

Modelarea ADMETox a celor trei fungicide triazolice de interes a inclus, în a doua perioadă de raportare, extinderea analizei și asupra efectelor potențiale asupra mediului, precum și utilizarea unui al doilea program de predicție *in silico*, ADMETlab 3.0, pentru o evaluare mai cuprinzătoare a proprietăților toxicologice și ecotoxice ale substanțelor studiate.

Analiza profilului ADMETox a difenoconazolului, realizată cu ADMETlab 3.0, evidențiază o probabilitate ridicată ca cele trei fungicide de interes să penetreze bariera hematoencefalică, să fie metabolizate de CYP3A4 și să prezinte potențiale efecte mutagene și cancerigene, precum și toxicitate cardiacă, hepatică, hematologică, renală și respiratorie, fiind asociate, de asemenea, cu sensibilitatea pielii (Figura 15).

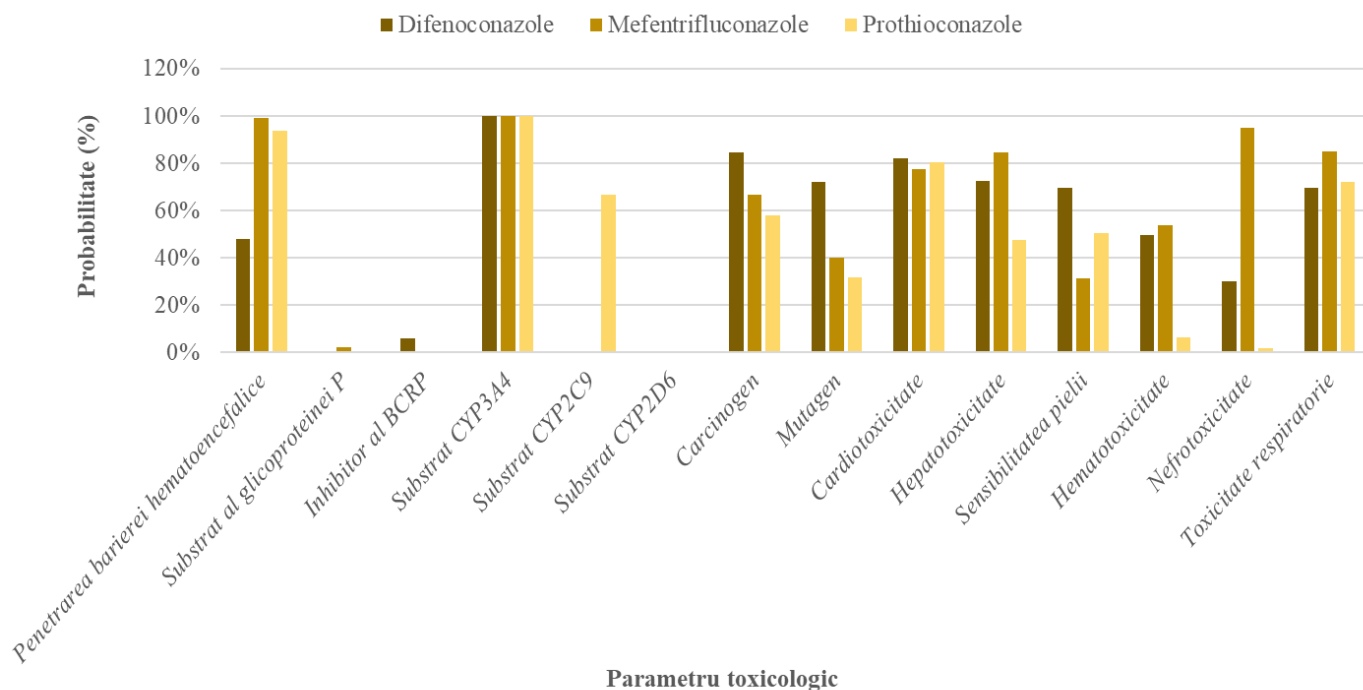


Figura 15. Profilul ADMETTox al difenoconazolului, mefentrifluconazolului și protoconazolului determinat cu ajutorul programului ADMETlab 3.0

Programul admetSAR 3.0 a permis predicția efectelor ecotoxicologice pe care le-ar putea exercita cele trei fungicide de interes asupra unor organisme model relevante, incluzând specii acvatice, cum ar fi diverse specii de pește, protozoare, alge și crustacee, precum și specii terestre, precum alina și diverse păsări. Rezultatele predicțiilor au evidențiat că cele trei fungicide prezintă o probabilitate ridicată de a afecta majoritatea speciilor acvatice, în timp ce efectele asupra speciilor terestre par a fi mai limitate (Figura 16).

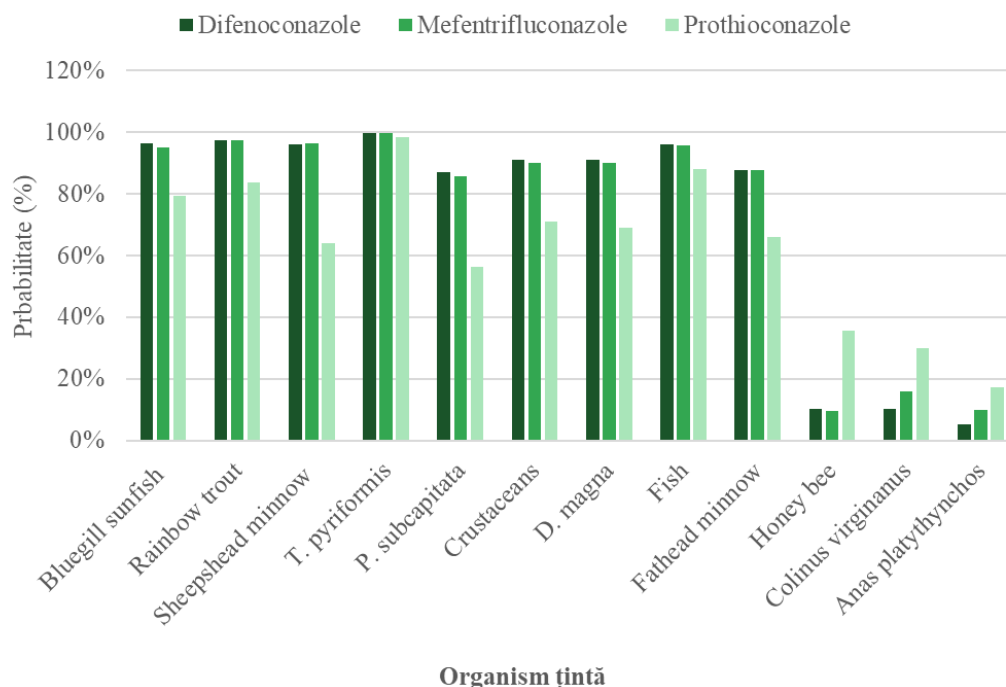


Figura 16. Predicții cu privire la efectele celor trei fungicide de interes asupra mediului, utilizând admetSAR 3.0

Programul ADMETlab 3.0 furnizează predicții in silico pentru trei specii-cheie în ecotoxicologia acvatică: *Tetrahymena pyriformis*, *Pimephales promelas* și *Daphnia magna*. Rezultatele obținute indică o sensibilitate ecologică diferențiată: efectele toxice preconizate sunt cele mai pronunțate asupra *Daphnia*

magna, urmate de *Pimephales promelas*, în timp ce *Tetrahymena pyriformis* prezintă valori de toxicitate relativ mai scăzute (Figura 17).

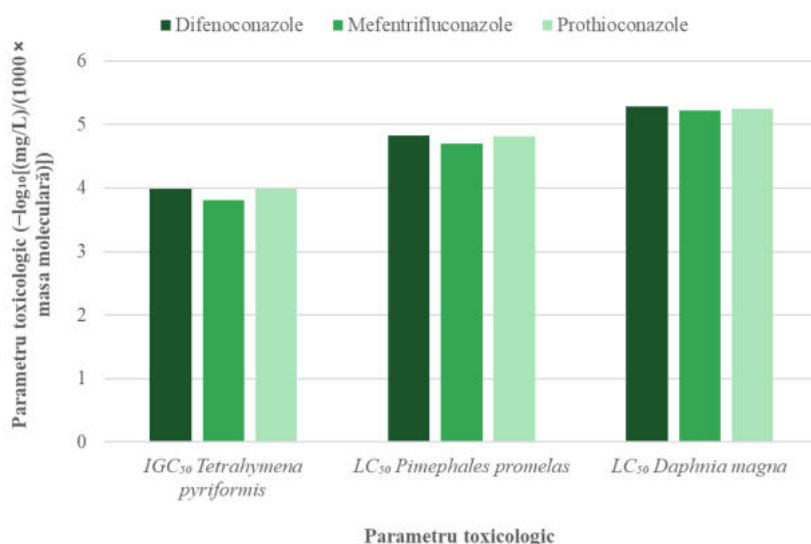


Figura 17. Predicții cu privire la efectele celor trei fungicide de interes asupra mediului, utilizând ADMETlab 3.0

În concluzie, modelarea ADMETox realizată în această etapă — utilizând ADMETlab 3.0 pentru predicția parametrilor de siguranță umană și de mediu, precum și admetSAR 3.0 pentru extinderea evaluării asupra unei game largi de organisme acvatice și terestre — evidențiază un potențial toxic relevant al celor trei fungicide triazolice investigate. Studiul va fi continuat în etapele următoare ale proiectului, atât prin aprofundarea analizei *in silico* cu alte programe, cât și prin corelarea cu rezultatele experimentale ecotoxicologice și biochimice pentru consolidarea evaluării riscului.

VALORIFICAREA REZULTATELOR

Valorificarea rezultatelor obținute, deși este prevăzută în mod oficial să dea start în această etapă de raportare conform calendarului proiectului, a fost inițiată încă din perioada anterioară. În această a doua etapă, activitatea a fost consolidată prin prezentarea unor rezultate preliminare în cadrul unei conferințe științifice, publicarea manuscrisului transmis spre evaluare în etapa precedentă, precum și prin elaborarea, trimiterea și acceptarea pentru publicare a unui nou manuscris, fundamentat pe studiul de literatură dedicat evaluării efectelor fungicidelor triazolice asupra sănătății umane.

Rezultatele preliminare obținute în cadrul studiilor privind ecotoxicitatea acvatică și terestră a difenoconazolului au fost prezentate sub forma a două postere la conferința „Young People and Multidisciplinary Research in Applied Life Sciences” organizată de Universitatea de Științele Vieții „Regele Mihai I” din Timișoara, în perioada 13-14 noiembrie 2025, facilitând astfel diseminarea cunoștințelor și schimbul de opinii cu specialiști din domeniu. Cele două postere au fost intitulate: „Preliminary Results on the Aquatic Phytotoxicity of Difenoconazole on Duckweed (*Lemna minor*)” și „Preliminary Results on the Terrestrial Phytotoxicity of Difenoconazole on Radish (*Raphanus sativus*) and Maize (*Zea mays*).

Manuscrisul intitulat „Comparative Evaluation of Standardized Methods for Phytotoxicity Testing”, trimis spre publicare în revista „Annals of West University of Timisoara, Series of Biology” a fost acceptat în data de 24 iulie 2025 și publicat în volumul 28 (1), paginile 39-46.

De asemenea, rezultatele obținute în studiul de literatură privind efectele fungicidelor triazolice aprobate în UE asupra sănătății umane au fost analizate în detaliu și sintetizate în vederea elaborării unui manuscris de tip review sistematic. Acesta a fost acceptat pentru publicare în revista Journal of Xenobiotics, clasificată în zona Q1 în categoria „Toxicology”, cu un factor de impact de 4,4 și un Article Influence Score de 1,034. Publicarea în această revistă asigură vizibilitate extinsă a rezultatelor, sprijinind integrarea lor în literatura de specialitate și facilitând utilizarea acestor date pentru fundamentarea cercetărilor viitoare privind siguranța și riscurile pentru sănătatea umană asociate fungicidelor triazolice.

CONCLUZII

Pe parcursul celei de-a doua perioade de raportare, au fost demarate și implementate toate cele șase activități prevăzute în planul de lucru. Deși aceste activități se află încă în desfășurare și vor continua în etapele următoare ale proiectului, progresul realizat în această perioadă reflectă o implementare cuprinzătoare și eficiență a planului de lucru. Mai mult, activitatea de valorificare și diseminare (A6) a fost dezvoltată mai mult decât planificarea inițială, incluzând publicarea unui manuscris și transmiterea unui alt manuscris spre evaluare într-o revistă din zona Q1, precum și prezentarea rezultatelor preliminare la conferințe. Aceste realizări evidențiază respectarea calendarului stabilit și, în același timp, un progres semnificativ în ceea ce privește valorificarea rezultatelor obținute (**Tabelul 1**).

Tabelul 1. Gradul de realizare a activităților propuse pentru a doua perioadă raportată

| ACTIVITATE | TEORETIC | REALIZAT |
|------------|----------|----------|
| A1 | 45% | 45% |
| A2 | 45% | 45% |
| A3 | 45% | 45% |
| A4 | 11% | 11% |
| A5 | 44% | 44% |
| A6 | 31% | 37% |

În cadrul activității A1, a fost abordată evaluarea toxicității fungicidelor triazolice aprobate în UE asupra sănătății umane. Analiza studiilor *in vitro* și *in vivo* a evidențiat potențialul toxic al acestora, subliniind importanța unei evaluări diferențiate a riscurilor și oferind o bază solidă pentru prioritizarea substanțelor și orientarea cercetărilor viitoare. Rezultatele au fost sintetizate sub forma unui review sistematic și transmise spre publicare, consolidând integrarea acestora în literatura de specialitate.

În cadrul activității A2, ecotoxicitatea acvatică a fost investigată prin testarea difenoconazolului pe planta *Lemna minor*. Rezultatele au evidențiat efecte dependente de concentrație asupra numărului de fronde și colonii, evidențiind profilul toxicologic al substanței și pregătind terenul pentru aprofundarea mecanismelor biochimice și testarea celorlalte două fungicide.

Activitatea A3 a vizat fitotoxicitatea terestră a difenoconazolului asupra ridichii și porumbului prin teste de tatonare și germinare. Testele au demonstrat inhibarea semnificativă a germinării la concentrații ridicate, indicând necesitatea reselectării concentrațiilor pentru etapele următoare și pentru celelalte două fungicide.

În cadrul activității A4, analizele preliminare biochimice și moleculare au evaluat proteinele, zaharurile reducătoare, activitatea enzimelor catalază și guaiacol peroxidază, precum și clorofilele plantelor acvatice. Rezultatele brute indică diferențe între concentrațiile testate și vor fi corelate cu testele ecotoxicologice și extinse la celelalte fungicide în perioada următoare.

Activitatea A5 a implicat modelarea computațională ADMETox folosind ADMETlab 3.0 și admetSAR 3.0. Predicțiile au evidențiat probabilitatea fungicidelor de a traversa bariera hematoencefalică, de a fi metabolizate de CYP3A4 și de a prezenta efecte mutagene, cancerigene, precum și toxicitate cardio, hepato, hemato, nefro-respiratorie și iritantă pentru piele. La nivel ecotoxicologic, s-a observat un impact mai pronunțat asupra speciilor acvatice cheie, oferind astfel o bază predictivă solidă pentru studiile experimentale viitoare.

Activitatea A6, dedicată valorificării și diseminării rezultatelor, a inclus publicarea unui manuscris și acceptarea pentru publicare a altuia într-o revistă Q1 (*Journal of Xenobiotics*), precum și prezentarea rezultatelor preliminare la conferințe. Aceasta asigură vizibilitatea și integrarea rezultatelor în literatura de specialitate și sprijină dezvoltarea cercetărilor ulterioare.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

- Burcham, P. C. (2014). An introduction to toxicology (pp. 151-187). London, UK.: Springer.
- European Commission, EU Pesticides Database, Active substances , safeners and synergists search engine, <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/start/screen/active-substances>
- Gu, Y., Yu, Z., Wang, Y., Chen, L., Lou, C., Yang, C., ... & Tang, Y. (2024). admetSAR3. 0: a comprehensive platform for exploration, prediction and optimization of chemical ADMET properties. Nucleic acids research, 52(W1), W432-W438.
- Fu, L., Shi, S., Yi, J., Wang, N., He, Y., Wu, Z., ... & Cao, D. (2024). ADMETlab 3.0: an updated comprehensive online ADMET prediction platform enhanced with broader coverage, improved performance, API functionality and decision support. Nucleic acids research, 52(W1), W422-W431.
- OECD (2006), Test No. 208: Terrestrial Plant Test: Seedling Emergence and Seedling Growth Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264070066-en>.
- OECD (2006), Test No. 221: *Lemna sp.* Growth Inhibition Test, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 2, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/9789264016194-en>.
- Pesticide Properties DataBase. Bromuconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/97.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Difenconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/230.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Mefentrifluconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/3098.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Metconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/451.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Paclobutrazol. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/504.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Penconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/509.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Prothioconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/559.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Tebuconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/610.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Tetraconazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/626.htm#3>.
- Pesticide Properties DataBase. Triticonazole. Available online: <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/673.htm#3>.