

УДК 613.63:331.43:615.9:547.572

**С.Т. Омельчук,
Н.Н. Ковальчук,
Л.М. Сасинович**

ОПРЕДЕЛЯЮЩЕЕ ЗНАЧЕНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ СОЕДИНЕНИЙ КЛАССА ТРИКЕТОНОВ НА ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОЦЕНКЕ ИХ ОПАСНОСТИ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

*Институт гигиены и экологии
Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца
г.Киев*

Ключевые слова: трикетоны, мезотрион, механизм действия, оценка опасности для человека
Key words: triketones, mesotrione, mechanism of action, assessment of hazard for humans

Резюме. Показано, что основным в механизме токсического действия трикетонов является угнетение активности фермента, разрушающего тирозин – 4-гидроксифенилпируват дегидрогеназы (HPPD), вследствие чего возникает тирозинемия, сопровождающаяся поражением печени, почек и глаз. При угнетении активности HPPD её роль выполняет компенсаторный фермент тирозинаминотрансфераза (TAT), активность которой значительно варьирует в зависимости от вида и пола животных, что определяет степень проявления токсических эффектов действия трикетонов. У крыс низкая активность TAT, они значительно чувствительнее к воздействию трикетонов, чем мыши. Активность TAT у людей близка к таковой у мышей и в 2,2-4,3 раза выше, чем у крыс. Это делает обоснованной при оценке опасности трикетонов для человека экстраполяцию результатов, полученных на мышах. Оценена опасность мезотриона (из класса трикетонов) и обоснована его допустимая суточная доза для человека – 0,001 мг/кг массы тела.

Summary. Inhibition of activity of the enzyme, which breaks down tyrosine – 4-parahydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD), is the main mode of toxic action of triketone compounds. This results in tyrosinemia attended by damage of the liver, kidney and eyes. In case of HPPD inhibition compensatory enzyme tyrosineaminotransferase (TAT) performs this function. Activity of TAT substantially depends on type and sex of species, this defines severity of triketone toxic effects. Rats have low TAT activity and they are more sensitive to triketones than mice. TAT activity in human body is similar to that in mice and by 2.2-4.3 times higher as compared to rats. This makes valid extrapolation of results obtained from mice in assessing of triketones hazard for a human being. The hazard of mesotrione (compound of triketone class) was evaluated and its acceptable daily intake for human at the level of 0.001 mg/kg b.w. was substantiated.

Экстраполяция на человека результатов исследования, проведенного на животных, является одной из основных проблем в токсикологии ксенобиотиков в связи с различием реакций на их воздействие, иногда весьма существенным [3, 7,9].

Как правило, принимают во внимание коэффициент видовой чувствительности (КВЧ) животных к воздействию ксенобиотика – в остром опыте как соотношение доз и концентраций, вызывающих гибель 50% животных (ЛД₅₀ и ЛК₅₀, соответственно), в субхроническом и хроническом – как соотношение максимальных недействующих доз (NOEL) [6]. В большинстве случаев оценка опасности и, в конечном итоге, обоснование его допустимой суточной дозы для

человека (ДСД) осуществляется, исходя из наименьшего значения NOEL.

Однако вариабельность ответа различных видов животных на воздействие ксенобиотика затрудняет этот процесс [8].

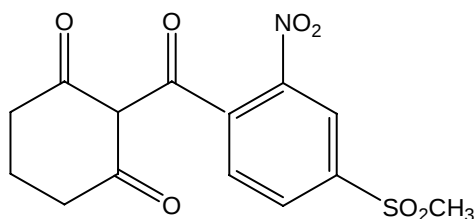
В некоторых случаях определяющей в выборе вида животных для экстраполяции данных на человека является специфика механизма действия вещества у животных различных видов, особенности метаболизма и токсикокинетики.

В подтверждение отмеченного выше в настоящей работе приведены результаты токсикологического исследования трикетонов – веществ, принадлежащих к новому классу химических соединений – бензоилциклогександионам, которые являются аналогами природных фитоток-

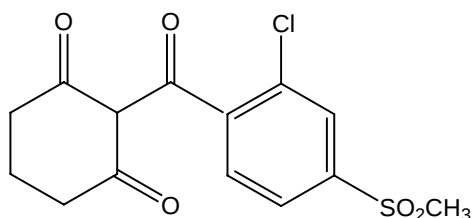
синов, полученных из декоративного растения *Callistenon citrinus* [14].

Из этой группы наиболее активными гербицидами являются:

- мезотрион: 2-(4-метил-2-нитробензол)циклогексан-1,3-дион



- сулкотрион: 2-(2-хлор-4-метилбензоил)циклогексан-1,3-дион



Основным в механизме гербицидного действия трикетонов является угнетение активности 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы (HPPD). Этот фермент превращает парагидроксифенилпируват в гомогентизиновую кислоту, что является ключевым этапом в биосинтезе пластохинона и опосредованным – в нарушении биосинтеза каротиноидов [12, 21]. Такой механизм действия позволяет угнетать биотаны сорняков, резистентных к воздействию широко применяемых гербицидов на основе ацетоацетатсинтетазы, триазолов и 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты [10, 14].

Наиболее широко в сельском хозяйстве используется мезотрион, что обусловлено его высокой биологической активностью при малых нормах расхода [2] и полной деградацией в течение одного вегетационного периода [11].

Цель настоящей работы: оценка опасности трикетонов (на примере мезотриона) для человека по результатам сравнительного анализа данных, полученных при остром, субхроническом и хроническом воздействии их на животных разного вида и пола, а также клинических наблюдениях на людях [18].

В работе приведены результаты собственных исследований, выполненных в соответствии с Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных [4], и данные литературы, касающиеся

мезотриона (92%, технического) производства фирмы Сингента (Швейцария).

Согласно результатам исследований, проведенных в соответствии с [6], мезотрион по параметрам острой токсичности при поступлении в желудок, нанесении на кожу, ингаляционном воздействии, а также по раздражающему и сенсibiliзирующему действию относится к соединениям III класса опасности (умеренно опасен) [1].

Разница в чувствительности мышей и крыс к воздействию мезотриона в остром опыте не обнаружена.

Чувствительность различных видов животных к повторному воздействию мезотриона изучали в субхроническом и хроническом экспериментах, выполненных на крысах, мышах и собаках [15, 16, 20].

Субхронический эксперимент

Мыши линии СД-1, самцы и самки, в течение 90 дней получали с кормом мезотрион в дозах: 10, 50, 350 и 7000 ppm.

У животных, получавших вещество в наивысшей дозе, отмечено уменьшение массы тела, более выраженное у самцов, снижение количества и размера эритроцитов, содержания в них гемоглобина.

При воздействии в дозе 350 ppm мезотрион вызывал у некоторых самцов уменьшение количества эритроцитов.

У мышей обоих полов, получавших вещество в дозах 50 ppm и 10 ppm, изменения исследуемых показателей были сопоставимы с контролем.

В качестве NOEL мезотриона в субхроническом эксперименте принята доза для мышей самцов 50 ppm (6 мг/кг м.т.), для самок – 350 ppm (56 мг/кг м.т.).

Крысам линии Wistar, самцам и самкам, в течение 90 дней давали с кормом мезотрион в дозах: 2,5; 5,0; 7,5 и 150 ppm. У 4 из 12 самцов, получавших вещество в дозе 7,5 ppm, и у 7 из 12 самок – в дозе 150 ppm, диагностирован кератит. Масса тела уменьшалась у самцов и самок, получавших мезотрион в дозе 150 ppm. У самцов отмечено увеличение относительной массы печени при воздействии вещества во всех исследуемых дозах, почек – при 7,5 и 150 ppm. У самок увеличивалась относительная масса только печени, и только при 150 ppm. При гистологическом исследовании патологических изменений не обнаружено.

У самцов также выявлено увеличение в плазме крови содержания холестерина при 150 ppm, угнетение активности щелочной фосфатазы и

увеличение в моче количества кетоновых тел (начиная с 5 ppm и выше).

NOEL в субхроническом эксперименте для крыс самцов 2,5 ppm (0,21 мг/кг м.т.), для самок – 7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.).

Собаки породы Beagle, самцы и самки, в течение 90 дней получали мезотрион в капсулах в дозах: 100, 600 и 1000 мг/кг м.т. при воздействии вещества в дозах 1000 и 600 мг/кг м.т. у животных отмечена гиперсаливация, уменьшение массы тела, микроцитарная полицитемия, уменьшение количества лимфоцитов (у самок) и относительной массы печени при 1000 мг/кг м.т.

NOEL в субхроническом эксперименте для собак, самцов и самок, 100 мг/кг м.т.

Хронический эксперимент

Крысы линии Wistar, самцы и самки, получали с кормом мезотрион в дозах: 7,5; 100 и 2500 ppm в течение 12 месяцев, в дозах: 1,0 и 2,5 ppm – 24 месяца. Обнаружено дозозависимое повреждение роговой оболочки глаз у животных обоих полов. Количество самцов с поражением роговой оболочки глаз достоверно увеличивалось при воздействии мезотриона, начиная с дозы 7,5 ppm и выше. У самок этот эффект обнаружен только при воздействии вещества в дозе 2500 ppm.

В дозе 2500 ppm мезотрион вызывал уменьшение массы тела у самцов на 16%, значительное уменьшение количества лимфоцитов, нарушения показателей свёртывающей системы, угнетение активности щелочной фосфатазы, увеличение частоты случаев пролиферации фолликулярных клеток щитовидной железы, хронического гломерулонефрита, в моче увеличивалось количество кетоновых тел. Относительная масса печени у самцов увеличивалась на 18%, у самок – на 14%.

У животных, получавших мезотрион в дозе 100 ppm, отмечено снижение массы тела – у самцов на 15%, у самок – на 2-5%, увеличение относительной массы печени у самцов и самок на 15 и 11%, соответственно; у самцов – увеличение массы яичек, инфильтрация почек мононуклеарными клетками, пролиферативный холангит.

При воздействии вещества в дозе 7,5 ppm у самцов отмечено уменьшение массы тела на 13%, увеличение относительной массы печени и почек на 10%, инфильтрация почек мононуклеарными клетками.

При поступлении мезотриона в организм в дозах 2,5 и 1 ppm все исследуемые показатели у самцов и самок были сопоставимы с контролем, за исключением снижения на 11% массы тела у самцов, получавших вещество в дозе 2,5 ppm.

NOEL мезотриона для крыс самцов составляет 1 ppm (0,06 мг/кг м.т.), для самок – 7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.).

В течение 12 месяцев собакам породы Beagle вводили в желудок мезотрион в дозах: 10, 100 и 600 мг/кг м.т.

При поступлении вещества в наивысшей дозе отмечено снижение массы тела, уменьшение количества эритроцитов и содержания гемоглобина. Биохимические показатели в плазме крови и составе мочи не изменялись. У одного самца отмечено помутнение роговой оболочки, ещё у одного – эрозия радужной оболочки глаза. У некоторых самцов отмечено увеличение относительной массы печени, почек, щитовидной железы. Однако при гистологическом исследовании патологических изменений не обнаружено.

У самцов, получавших мезотрион в дозах 100 мг/кг м.т., обнаружено увеличение относительной массы печени, у самок исследуемые показатели не изменялись.

NOEL мезотриона в хроническом эксперименте для собак самцов 10 мг/кг м.т., самок – 100 мг/кг м.т.

В результате субхронических и хронических экспериментов установлено, что органами-мишенями для крыс, мышей и собак были печень и почки. У некоторых крыс самцов при воздействии мезотриона в дозе 7,5 ppm и выше диагностирован кератит; у самок этот эффект отмечен только при воздействии вещества в дозе 12500 ppm.

При длительном воздействии мезотрион более токсичен для самцов: коэффициент половой чувствительности (КПЧ) в субхроническом эксперименте для мышей 9,3, для крыс 3,4, в хроническом – 56 и 4,2, соответственно. У собак разница в чувствительности животных к воздействию мезотриона в зависимости от их пола отмечена только в хроническом эксперименте – самцы в 10 раз чувствительнее самок (табл. 1).

При длительном поступлении вещества значительно выражена видовая чувствительность к воздействию мезотриона. Наименее чувствительны к воздействию вещества собаки, наиболее – крысы (табл. 2).

Выявленные различия в силе токсического действия мезотриона могли быть обусловлены либо особенностями метаболизма и кинетики вещества, либо спецификой его механизма действия у этих видов животных. Возможно, с этим связаны и различия к воздействию вещества животных в зависимости от их пола.

Результаты специально проведенных экспериментов показали, что в характере абсорбции, трансформации и экскреции вещества из организма крыс и мышей отличий не было. Биотранс-

формация мезотриона у самцов и самок сходна, с незначительно ускоренной деградацией у самцов [13].

Таблица 1

Величины NOEL мезотриона для различных видов животных, установленные по общетоксическому действию в субхроническом и хроническом экспериментах

Длительность воздействия	Мыши		Крысы		Собаки	
	самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
90 дней	50 ppm (6 мг/кг)	350 ppm (56 мг/кг)	< 2,5 ppm (< 0,21 мг/кг)	7,5 ppm (0,71 мг/кг)	100 мг/кг	100 мг/кг
Коэффициент половой чувствительности	9,3		3,4		1,0	
24 месяца (для собак 12 месяцев)	10 ppm (1 мг/кг)	350 ppm (56 мг/кг)	< 1 ppm (< 0,06 мг/кг)	2,5 ppm (0,21 мг/кг)	10 мг/кг	100 мг/кг
Коэффициент половой чувствительности	56		4,2		10	

В связи с этим нами был проведен анализ особенностей механизма действия мезотриона у мышей и крыс в сравнительном аспекте с человеком.

В механизме действия мезотриона в организме теплокровных животных и человека первичным эффектом является обратимое ингибирование в печени активности фермента HPPD. Этот фермент играет ключевую роль в метаболизме аминокислоты тирозина (рис.).

Таблица 2

Видовая чувствительность животных к воздействию мезотриона

Коэффициент видовой чувствительности	90 дней		24 месяца*	
	самцы	самки	самцы	самки
Собаки/крысы	476	140,8	166,7	400
Собаки/мыши	16,7	1,8	10	1,78
Мыши/крысы	28,6	78,9	16,7	224

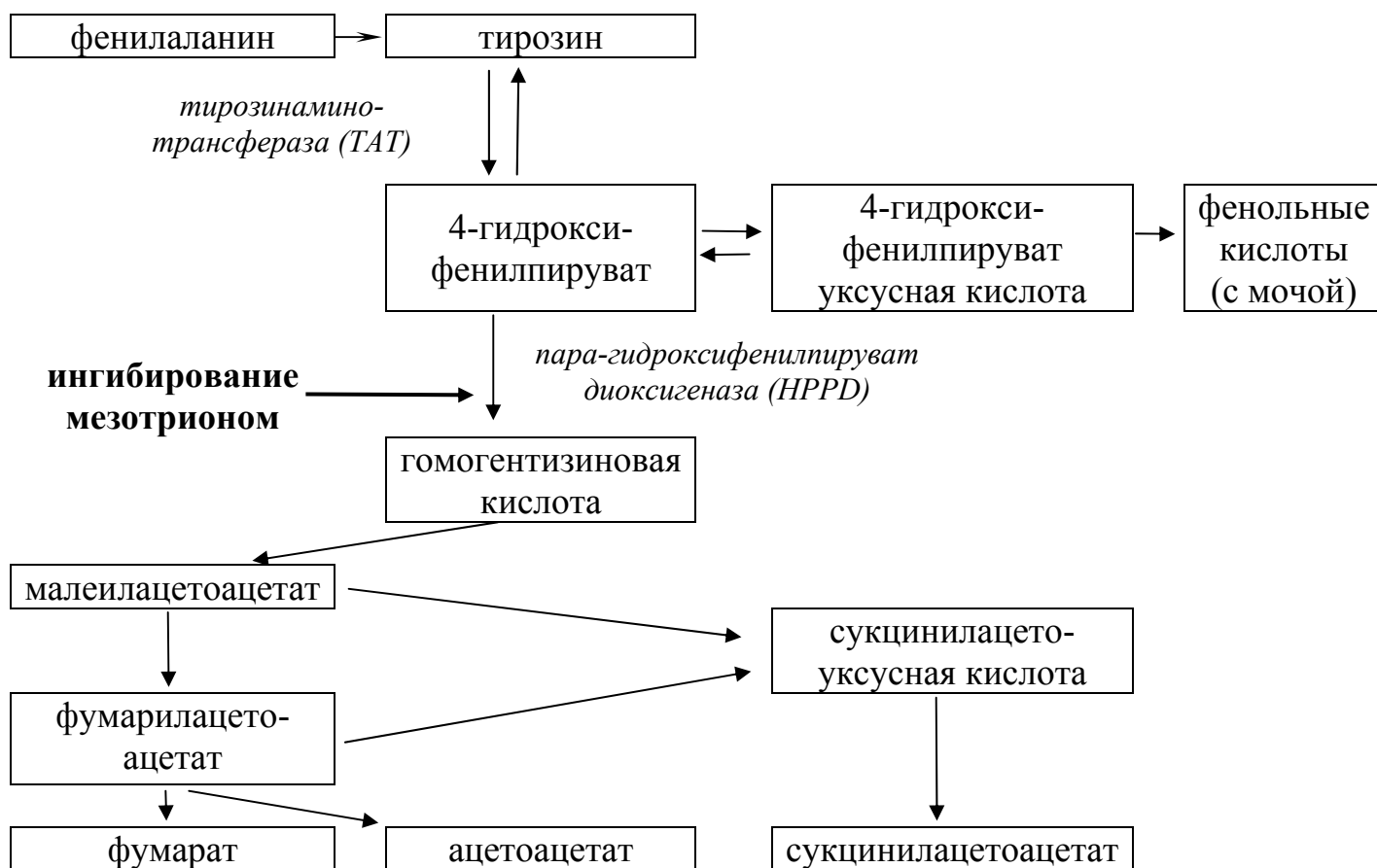
Примечание: * - длительность эксперимента на собаках 12 месяцев.

При угнетении его активности деструкция тирозина в организме теплокровных животных и человека зависит от активности компенсаторного

энзима тирозинаминотрансферазы (ТАТ). При недостаточной активности этого фермента у животных отмечается повышенная концентрация тирозина в плазме крови, вызывающая токсические эффекты. Учитывая, что период полуразрушения тирозина и продуктов его метаболизма в организме животных превышает 20 часов, при длительном воздействии мезотриона в плазме крови отмечается постоянная тирозинемия. При этом имеет место синергизм токсического действия мезотриона и тирозина, более выраженный у крыс, особенно у самцов. Постоянно высокая концентрация тирозина является основной причиной выявленного в эксперименте поражения печени и почек, помутнения роговой оболочки глаз, проявления отдаленных эффектов действия. Степень выявленных изменений коррелировала с концентрацией в плазме крови тирозина, а не мезотриона.

Установлена тесная корреляционная связь между количеством и выраженностью кератита и концентрацией тирозина в плазме в эксперименте с введением (в течение 6 недель) крысам ряда трикетонов, независимо от их строения.

Отмечено, что повышение концентрации тирозина в плазме крови крыс самок, индуцированное длительным введением мезотриона, влияет на их потомство, вызывая снижение выживаемости плодов, увеличение случаев двустороннего гидронефроза почек.



Воздействие мезотриона на пути катаболизма тирозина в организме теплокровных и человека [18]

Уменьшение выживаемости отмечено у плодов, родившихся от самок крыс, получавших корм, содержащий 1% и 2% тирозин. Такое же действие оказывал мезотрион в дозе 2500 ppm. При совместном введении тирозина и мезотриона в указанных дозах этот эффект усиливался и носил дозозависимый характер от концентрации тирозина. У плодов, родившихся у самок, получавших мезотрион совместно с тирозином, обнаружены скелетные аномалии, замедление процессов ossification, что свидетельствует о синергизме действия этих веществ, поскольку

этот эффект не наблюдался у животных, получавших только мезотрион, и был менее выражен при введении только тирозина.

Изложенное выше свидетельствует о том, что причиной более выраженной токсичности мезотриона для крыс, особенно самцов, по сравнению с мышами, является разница в активности TAT, фермента, разрушающего тирозин в случае угнетения активности HPPD. В таблице 3 в сравнительном аспекте указаны значения активности TAT у крыс, мышей и людей.

Таблица 3

Активность тирозинаминотрансферазы у крыс, мышей и людей, нмоль/мин/мг [18]

Крысы		Мыши		Люди
самцы	самки	самцы	самки	мужчины и женщины
1,70±0,20	3,30±0,50	7,80±1,50	10,50±1,90	7,30±1,70
Соотношение самки/самцы 1,94		Соотношение самки/самцы 1,35		---

Из представленных в таблице 3 данных следует, что у людей активность TAT близка к

таковой у мышей и в 2,2-4,3 раза выше, чем у крыс [5, 58].

Сравнивая активность ТАТ у человека, крыс и мышей, отмечаем, что человек по этому показателю ближе к мышам и при оценке опасности мезотриона для человека обоснованной является экстраполяция результатов, полученных в эксперименте на мышах.

Это подтверждается результатами клинических наблюдений на людях [17, 19]. Показано, что даже в случае поступления в организм человека мезотриона в относительно больших дозах активность фермента (HPPD), разрушающего тирозин, полностью не угнетается, а если допустить, что это возможно, то всё равно высокий уровень тирозина в плазме не будет достигнут, так как активность компенсаторного фермента ТАТ при условии угнетения активности HPPD достаточна для разрушения тирозина, что наблюдается также у мышей, но не у крыс. Сделано заключение, что ответная реакция у человека на воздействие мезотриона сходна с наблюдаемой у мышей, что делает обоснованной экстраполяцию на человека результатов, полученных на мышах.

Анализ доступной информации и результатов собственных исследований позволил нам оценить потенциальную опасность мезотриона для людей и обосновать его допустимую суточную дозу (ДСД), исходя из минимальной недействующей дозы для мышей, с использованием коэффициента запаса, учитывающего межвидовые и видовые различия реакций на воздействие вещества. Обоснованная нами величина ДСД мезотриона для человека – 0,001 мг/кг м.т. утверждена в законодательном порядке.

ВЫВОДЫ

1. Мезотрион по параметрам острой токсичности при различных путях поступления в организм теплокровных животных, по раздражающему и sensibilizing действию в соответствии с Гигиенической классификацией

пестицидов по степени опасности (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [1] относится к соединениям III группы опасности (умеренно опасен). Различия в чувствительности крыс и мышей к воздействию мезотриона в остром эксперименте не выявлено.

2. Начальным звеном в механизме действия мезотриона является обратимое угнетение активности 4-гидроксифенилпируват диоксигеназы – фермента HPPD, играющего ключевую роль в метаболизме аминокислоты тирозина. Поскольку период полуразрушения тирозина превышает 20 часов, при длительном поступлении в организм мезотриона создаётся стойкая тирозинемия.

3. В субхроническом и хроническом экспериментах, выполненных на крысах, мышах и собаках, установлен синергизм токсического действия мезотриона и тирозина, проявляющийся, в первую очередь, поражением печени, почек, глаз. Выраженность токсических эффектов коррелировала с уровнем тирозина в плазме крови, но не мезотриона, что свидетельствует о преимущественном влиянии тирозина.

4. При недостаточной активности разрушающего тирозин фермента HPPD эту роль выполняет компенсаторный фермент тирозинаминотрансфераза (ТАТ). Активность последнего значительно варьирует в зависимости от вида и пола животных, что определяет характер и степень проявления токсических эффектов действия трикетонов. Учитывая изложенное, при оценке опасности мезотриона и других трикетонов для человека необходимо исходить из результатов, полученных в опытах на мышах. Обоснованная нами, исходя из минимальной недействующей дозы мезотриона для мышей и коэффициента запаса, учитывающего межвидовые и внутривидовые различия, величина ДСД мезотриона для человека – 0,001 мг/кг массы тела – утверждена в законодательном порядке.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПіН 8.8.1.002-98: Затв. 28.08.98 – Офіц. вид. – К.: М-во охорони здоров'я України, 1998. – 20 с.
2. Грапов А.Ф., Козлов В.А. Современные подходы к созданию новых пестицидов // Агрохимия. – 2003. – № 11. – С. 4-13.
3. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации) / Под ред. Стефанова А.В. – К.: Авиценна, 2002. – 568 с.
4. Европейская Конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях. – Страсбург, 1986. – ETS N 123.

5. Ковальчук Н.М. Токсиколого-гігієнічне обґрунтування нормативів і регламентів безпечного застосування гербіцидів на основі 2,4-Д та мезотріону в Україні, в тому числі на радіаційно забруднених територіях : Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.02.01 «Гігієна та професійна патологія» – К., 2009. – 24с.
6. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. – № 4263-87: Утв. 13.03.1987 – Офиц. изд. – К.: М-во здравоохранения СССР, 1988. – 212 с.
7. Общая токсикология / Б.А. Курляндский, В.А. Филлов, В.С. Безель и др.; под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608с.

8. Саноцкий И.В., Уланова И.П. Критерии вредности в гигиене и токсикологии при оценке опасности химических соединений – М.: Медицина, 1975. – 327 с.
9. Саноцкий И.В. Методы определения токсичности и опасности химических веществ. – М.: Медицина, 1970. – 343 с.
10. Activity of mesotrione on resistant weeds in maize / P. Sutton, C. Richards, L. Buren [et al.] // Pesticide Management Science. – 2002. – Vol. 58, N 9. – P. 981-984.
11. Adsorption and degradation of the weak acid mesotrione in soil and environmental fate implications / J.S. Dyson, S. Beulke, C.D. Brown [et al.] // J. Environment Quality. – 2002. – Vol. 31, N 2. – P. 613 – 618.
12. Carlile B. Pesticide selectivity, health and the environment. - Cambridge: Cambridge University Press, 2006. – 310 p.
13. Glednell A.J., Jones B.K., Laird W.J. Metabolism of 2-(4-methylsulphonyl-2-nitrobenzoyl)-1,3-cyclohexanedione (mesotrione) in rat and mouse // Xenobiotica. – 2001. – N 10. – P. 733-737.
14. Mesotrione: a new selective herbicide for use in maize / Mitchell G., Barlett D.W., Fraser T.E. [et al.] // Pesticide Management Science. – 2001. – Vol. 57, N 2. – P. 120-128.
15. Mesotrione. Pest Management Regulatory Agency. Regulatory Note REG 2005-02. – 2005. – 143 p. – Режим доступа: http://www.pmr-arla.gc.ca/english/pdf/reg/reg_2005-02-e.pdf.
16. Mesotrione; Pesticide tolerances for emergency exemptions. Federal Register: September 30, 2004. – Volume 69. – №189. – P. 58304-58310 – Режим доступа: <http://www.epa.gov/fedrgstr/EPA-PEST/2004/September/Day30/p21934.htm>.
17. NTBC treatment in tyrosinemia type I: long-term outcome in French patients / A. Marusel-Paulet, J. Poggi-Bach, M.-O. Rolland [et al.] // J. Inherited Metabolic Diseases. – 2008. – N 31. – P. 81-87.
18. Opinion on the evaluation of mesotrione in the context of Council Directive 91/414/EEC concerning the placing of plant protection products on the market. Adopted by the Scientific Committee on plants, 18 July 2002. – 2002. – 14 p. – Режим доступа: http://www.ec.europa.eu/fc/sc/scp/out_134_ppp_en.pdf.
19. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) and mesotrione, inhibitors of 4-hydroxyphenyl pyruvate dioxygenase (HPPD) following a single dose to healthy male volunteers / M. G. Hall, M. F. Wilks, W. Provan [et al.] // Brit. J. Clinical Pharmacology. – 2001. – Vol. 52, N 2. – P. 169–177.
20. Review report for the active substance mesotrione. Finalized in the Standing Committee on the Food Chain and Animal Health at its meeting on 11 April 2003 in view of the inclusion of mesotrione in Annex I of Directive 91/414/EEC – 2003. – 23 p. – Режим доступа: http://www.ec.europa.eu/food/plant/protection/evaluation/newactive/list1-20_en.pdf.
21. The discovery and structural requirements of inhibitors of p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase / D.L. Lee, M.P. Prysbylla, T.H. Cromartie [et al.] // Weed Science. – 1997. – № 45. – P. 601-609.

