

# ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ОКСАЗОЛОВИХ ГЕРБИЦИДІВ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН ТА ЛЮДИНИ

Антоненко А.М.

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

*Ключові слова:* оксазолі гербіциди, тирозинемія, тирозин амінотрансфераза, 4-гідроксифенілпіруватдіоксигеназа, органи-мішені, помутніння рогівки, кератит.

**Актуальність.** В теперішній час в системі захисту рослин широко використовують гербіциди, що відносяться до різних хімічних класів. Це дає змогу значно покращити агротехнічні заходи з вирощування сільськогосподарських культур, підвищити врожайність та якість сільськогосподарської продукції [1, 2]. Оксазоли (ОА) на сьогодні є одним з перспективних хімічних класів гербіцидів для боротьби з бур'янами на посівах кукурудзи.

**Метою** даної роботи є детальне вивчення механізмів дії нових ОА – топрамезону та ізоксафлютолу – для розробки заходів попередження виникнення гострих, хронічних отруєнь та віддалених наслідків впливу, що є обов'язковою передумовою впровадження в сільськогосподарську практику гербіцидів на їх основі. Особливої актуальності таке дослідження набуває в зв'язку з тим, що кукурудза входить до числа найбільш вживаних продуктів в Україні [3], серед населення країни доволі поширеною є тиреоїдна патологія як один з наслідків аварії на Чорнобильській АЕС [4] та з врахуванням здатності ОА викликати тирозинемію у окремих видів тварин [5].

**Матеріали та методи.** Об'єктом дослідження були оксазолі гербіциди: топрамезон та ізоксафлютол. В роботі використано бібліографічний та статистичний методи. Джерелами інформації були дані Агенції з охорони навколишнього середовища США, інтернет-сайти, наукові статті за темою роботи, Гігієнічна класифікація пестицидів (ДСанПіН 8.8.1.002-98).

**Результати та обговорення.** Інформація інтернет-сайтів та літературні дані [6–8] свідчать, що згідно з Гігієнічною класифікацією пестицидів (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [10] досліджувані оксазолі гербіциди (топрамезон та ізоксафлютол) відносяться до II класу небезпечності. За класифікацією Агенції з охорони навколишнього середовища США (ЕРА) топрамезон та ізоксафлютол відносяться до III класу небезпечності [9].

Токсичність ОА, ймовірно, визначається наявністю в їх структурі метилсульфонілфенільної групи та карбонільної групи, яка зв'язана з фенольним кільцем та гетероциклом. ОА, як і трикетоні гербіциди (мезотріон, темботріон), в молекулі яких також є метилсульфонільна та зв'язана з нею карбонільна групи, є блокаторами 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4-ГФПД). Пригнічення цього ферменту, поряд із зміною рівня тиреоїдних гормонів в

результаті індукції ферментів печінки є основним механізмом токсичної дії речовин обох цих класів [5, 11, 12].

Результати субхронічних та хронічних дослідів показують, що токсичність топрамезону та ізоксафлютолу при багаторазовому надходженні в організм значно різниться в залежності від виду тварин: найчутливішим видом є щури, за ними йдуть у разі топрамезону собаки, а потім миші; у разі ізоксафлютолу – миші та собаки. [6, 8].

Значна варіабельність видової резистентності тварин пов'язана з механізмом дії ОА та особливостями обміну тирозину у різних видів ссавців [13]. Вираженість тирозинемії, спровокованої інгібіторами 4-ГФПД, залежить від активності тирозинамінотрансферази (ТАТ) – ферменту в каскаді катаболізму тирозину, який каталізує його перетворення в 4-гідроксифенілпіруват – субстрат ферменту 4-ГФПД. У мишей активність ТАТ в 3–5 разів вища, а рівень тирозинемії нижчий, ніж у щурів. Саме тому миші більш резистентні до дії ОА і прояви тирозин-індукованої токсичності у них значно менші.

Виражена тривала тирозинемія у щурів приводить до виникнення критичних ефектів, серед яких – ушкодження очей у вигляді помутніння рогівки та кератиту [11]. Цей ефект у мишей, які отримували таку ж дозу топрамезону, як і щури, не спостерігається, оскільки тирозинемія, у них набагато менше виражена, ніж у щурів.

Встановлено, що пороговим рівнем тирозину в сироватці крові щурів і мишей, при якому з'являються симптоми ураження очей, є 1000 мкмоль/л [13]. В літературі є дані про те, що максимальний рівень тирозину в сироватці крові людини при пригніченні активності 4-ГФПД складає 800–1000 мкмоль/л. У людей в результаті дії 2-(2-нітро-4-трифторметил бензоїл)циклогексан-1-3-діону (NTBC) концентрація тирозину в плазмі крові сягає 500 мкмоль/л і ніяких токсичних пошкоджень рогівки при цьому не зареєстровано. Тому вказана концентрація тирозину визнана безпечною [13, 14].

В експериментах *in vitro* з вивчення інгібування людської 4-ГФПД різними інгібіторами встановлено, що IC<sub>50</sub> – концентрація речовини, що пригнічує активність ферменту на 50 %, складає для NTBC – 6 нмоль/л, для топрамезону і мезотріону 20 нмоль/л. Отже, пригнічуючий ефект топрамезону в 3 рази нижче, ніж NTBC, і може бути порівняний з мезотроном [13, 15].

Також встановлено, що в хронічних експериментах величини підпорогових доз для самців та самок щурів та мишей практично не відрізняються, хоча інтенсивність прояву та спектр симптомів у самців набагато більший, що свідчить про їх більшу чутливість до дії ОА, порівняно із самками. Так, зміна більшості показників у самок відбувається в дозах на один або два порядки вищих, ніж у самців. Крім того, деякі токсикологічно значимі ефекти у самок взагалі відсутні [6, 8]. Більша резистентність самок до дії ОА, особливо щодо тирозин-індукованих проявів, може бути зумовлена вищою (у щурів – майже в 2 рази, у мишей – на 35 %), порівняно з самцями, активністю ТАТ [13].

Другим за значенням механізмом токсичної дії ОА є індукування метаболічної активності печінки, в тому числі й ферментів, які беруть участь у катаболізмі тиреоїдних гормонів. Це призводить до їх посиленого розпаду і стабільного підвищення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізу. Хронічна стимуляція щитоподібної залози (ЩЗ) ТТГ призводить до розвитку фолікулярно-клітинної гіпертрофії та гіперплазії, а в подальшому – до виникнення фолікулярно-клітинних аденом ЩЗ, виявлених в дослідках з вивчення онкогенності [6–8].

В субхронічних та хронічних експериментах було встановлено, що основними органами-мішенями при дії топрамезону та ізоксафлютолу є печінка (гепатоцелюлярна гіпертрофія у щурів та мишей), ЩЗ (фолікулярно-клітинна гіпертрофія у щурів та собак), очі (хронічний кератит у щурів), підшлункова залоза (дифузна дегенерація у щурів – тільки для топрамезону) та нирки [6–8].

Наведені вище аргументи дозволяють зробити висновок, що екстраполяція на людей тирозинемії, викликаной топрамезоном та ізоксафлютолом у щурів, не є виправданою. Так, в [13] визнано, що миші є більш прийнятною моделлю для вивчення токсичних ефектів, спричинених тирозинемією, оскільки активність їх ТАТ аналогічна такій у людини. Щури ж, навпаки, не є адекватною моделлю через низьку активність ТАТ.

Рецензент: член-кор. НАМН України, д.м.н., професор Бардов В.Г.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Мельник П.П. Інноваційна діяльність в сфері захисту рослин / П.П. Мельник // *Агринком*. – 2007. – № 9–10. – С. 63–65.
2. Торопова Е.Ю. Пестициди в інтегральній захисті рослин / Е.Ю. Торопова, В.А. Чулкин, Г.Я. Слепов // *Агрехимия*. – 2008. – № 11. – С. 29–33.
3. Україна: ринок продуктів глибокої переробки кукурузи [Електронний ресурс] / Проагро. – 2008. – <http://www.proagro.com.ua/art/4022074.html>. – Назва з екрану.
4. Тронько М.Д. Медичні аспекти Чорнобиля: проблеми тиреоїдної патології / М.Д. Тронько, Т.І. Богданова, В.П. Терещенко // *Мистецтво лікування*. – 2003. – № 1. – С. 17–20.
5. Grossman K. On the mechanism of action and selectivity of the corn herbicide topramezone: a new inhibitor of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase / K. Grossman, T. Ehrhardt // *Pest management science*. – 2007. – № 65 (5). – P. 429–439.
6. Pesticide Fact Sheet: Topramezone [Електронний ресурс]: United States Environmental Protection Agency. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/topramezone.pdf>. – Назва з екрану.
7. Exposure/risk assessment for the proposed use of topramezone on corn [Електронний ресурс]: United States Environmental Protection Agency. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/topramezoneERA.pdf>. – Назва з екрану.
8. Pesticide Fact Sheet: Isoxaflutole [Електронний ресурс]: United States Environmental Protection Agency. – Електронні дані. – Режим доступу: <http://www.epa.gov/opprd001/factsheets/isoxaflutole.pdf>. – Назва з екрану.
9. The e-Pesticide Manual [Електронний ресурс]: A World Compendium The e-Pesticide Manual / Version 3.2 2005–06. – Thirteenth Edition: CD-вид-во CDS Tomlin, 2005. – 1 електрон. опт. диск (CD); 12 см. – Систем. вимоги: Pentium; 32 Mb RAM; CD-ROM Windows 95/98/2000/NT/XP. – Назва з титул. екрану.
10. Пестициди. Класифікація за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98 – [Затв. 28.08.98] // 36. важливих офіційних матеріалів з санітарних і протиепідемічних питань. – Київ, 2000. – Т. 9. – Ч. 1. – С. 249–266.
11. The discovery and structural requirements of inhibitors of p-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase / Lee David L., Michael P. Prisbylla, Thomas H. Cromartie and others // *Weed Science*. – 1997. – № 5. – P. 601–609.
12. Северина Е.С. Обмен отдельных аминокислот / Е.С. Северина [и др.] // *Биохимия: учеб. для студентов и аспирантов* / Е.С. Северина [и др.] – М, 2003. – Разд. 8. – С. 494–512.
13. Особенности токсикологической оценки опасности и экстраполяции на человека результатов экспериментальных исследований на животных веществ класса трикетонов [Н.Н. Ковальчук, В.Г. Бардов, Л.М. Сасинович и др.]. – Довкілля та здоров'я. – 2008. – № 3 (46). – С. 11–18.
14. Ковальчук Н.М. Токсиколого-гігієнічне обґрунтування нормативів і регламентів безпечного застосування гербіцидів на основі 2, 4-Д та мезотрону в Україні, в тому числі на радіаційно забруднених територіях: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.02.01 “Гігієна та професійна патологія” / Ковальчук Наталія Миколаївна; Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – Київ, 2009. – 24 [1] с.
15. Ahmad S. Corneal opacities associated with NTBC treatment / S. Ahmad, J.H. Techman, G.T. Lueder // *Am. J. Ophthalmol.* – 2002. – № 134 (2). – P. 266–268.

**ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ  
ОКСАЗОЛОВЫХ ГЕРБИЦИДОВ НА ОРГАНИЗМ  
ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЧЕЛОВЕКА**

*Антоненко А.Н.*

*Национальный медицинский университет  
имени А.А. Богомольца*

*г. Киев, Украина*

**Резюме.** Установлено, что основным механизмом действия оксазоловых гербицидов является угнетение 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы с развитием тирозинемии и изменение уровня тиреоидных гормонов в результате индукции ферментов печени. Выявлено, что основными органами мишенями при действии топрамезона и изоксафлутола являются глаза, печень и щитовидная железа. Доказано, что наиболее адекватной моделью для экстраполяции на человека эффектов вызванных тирозинемией являются мыши в связи с тем, что активность их тирозинаминотрансферазы аналогична таковой у человека.

**Ключевые слова:** оксазоловые гербициды, тирозинемия, тирозин аминотрансфераза, 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназа, органы-мишени, помутнение роговицы, кератит.

**PECULIARITIES OF OXAZOLE HERBICIDES  
MODE OF ACTION ON WARM-BLOODED  
AND HUMAN ORGANISM**

*A. Antonenko*

*O.O. Bogomolets National medical university  
Kyiv, Ukraine*

**Summary.** It was established that the main mechanisms of action of oxazole herbicides are inhibition of 4-hydroxyphenylpyruvatedioxygenase with tyrosinemia developing and alteration of thyroid hormone level as a result of hepatic enzymes induction. The main target organs of topramezon and isoxaflutole action are eyes, liver and thyroid gland. It was proved that the most adequate model for tyrosinemia's effects extrapolation on human are mice because activity level of their tyrosine aminotransferase is similar to human ones.

**Key words:** oxazole herbicides, tyrosinemia, tyrosine aminotransferase, 4-hydroxyphenylpyruvatedioxygenase, target organs, corneal opacity, keratitis.