

Н.М. Недопитанська, Н.В. Терещенко, Є.С. Заліньян, Л.В. Ткаченко

Державне підприємство «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

ВПЛИВ СУБХРОНІЧНОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ МЕЗОТРИОНУ НА ГІСТОМОРФОЛОГІЧНУ СТРУКТУРУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ, НИРОК І ПЕЧІНКИ У ЩУРІВ

РЕЗЮМЕ. Застосування неякісних пестицидів може призводити до розвитку резистентності шкідників, підвищення рівнів залишків у готовій продукції з відповідними ризиками для здоров'я людей і довкілля. В Україні на основі мезотриону, широко застосованого гербіциду системної дії, зареєстровано понад 20 препаративних форм, переважно генериків. Дотепер через відсутність відповідних даних остаточно не визначені ризики для людини, пов'язані із споживанням продуктів харчування і питної води із залишками мезотриону та/або його метаболітів.

Мета. Вивчити гістоморфологічні зміни, викликані мезотрионом в умовах субхронічного експерименту на щурах-самцях лінії Wistar Hannover.

Матеріали та методи. Щурам-самцям Wistar Hannover ($n = 180$) протягом 90 днів перорально вводили один з трьох зразків мезотриону технічного (А, В, С) у дозах 0; 0,1; 0,4 і 4 мг/кг маси тіла. Наприкінці експерименту виконали гістологічні дослідження основних органів-мішеней, схильних до токсичного впливу мезотриону: печінки, нирок і щитоподібної залози.

Результати. Змін стромы та паренхіми печінки під впливом мезотриону не спостерігали. Встановлено слабкий тиреотоксичний ефект при експозиції мезотриону в дозі 4 мг/кг для зразків А і В, а також слабкий нефротоксичний ефект при експозиції мезотриону в дозі 4 мг/кг для зразка С. Найчастішими змінами в нирках були внутрішньоканальцеві мікропетрифікації, еозинофільний вміст у кортикальних канальцях, десквамація епітелію кортикальних канальців і гідропічна дистрофія, у щитоподібній залозі – дегенеративно-десквамативна дисфункція, вогнищевий фіброз та епітеліоїдні кісти.

Висновки. В умовах субхронічного експерименту в щурів-самців Wistar Hannover два зразки мезотриону продемонстрували слабо виражений тиреотоксичний ефект у дозі 4 мг/кг і один зразок – слабо виражений нефротоксичний ефект у дозі 4 мг/кг. За показником неспецифічних дистрофічних змін у щитоподібній залозі (зразки А і В) та в кірковій речовині нирки (зразок С) доза 0,4 мг/кг може розглядатися як NOAEL.

Ключові слова: мезотрион, щури, субхронічний експеримент, гістоморфологічні зміни.

N. Nedopytanska, N. Tereshchenko, Ye. Zalinian, L. Tkachenko

LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), Kyiv, Ukraine

EFFECT OF SUBCHRONIC EXPOSURE TO MESOTRIONE ON HISTOMORPHOLOGICAL STRUCTURE OF THE THYROID GLAND, KIDNEY AND LIVER IN RATS

Abstract. The use of poor-quality pesticides can lead to the development of pest resistance, increased levels of residues in finished products with corresponding risks to human health and the environment. In Ukraine, on the basis of mesotrione, a widely used systemic herbicide, more than 20 compounds, mainly generics, have been registered. To date, due to the lack of relevant data, the risks to humans associated with the consumption of food and drinking water with residues of mesotrione and/or its metabolites have not been definitively established.

Aim. To study histomorphological changes caused by mesotrione in a sub chronic experiment on male Wistar Hannover rats.

Materials and Methods. Male Wistar Hannover rats ($n = 180$) were orally administered one of three technical mesotrione samples (A, B, C) for 90 days at doses 0; 0.1; 0.4 and 4 mg/kg of body weight. At the end of the experiment, histological examinations of the main target organs exposed to the toxic effects of mesotrione: liver, kidney and thyroid gland were performed.

Results. Changes in the stroma and parenchyma of the liver under the exposure to mesotrione were not observed. Mild thyrotoxic effect at 4 mg/mg mesotrione exposure for samples A and B, as well as mild nephrotoxic effect at 4 mg/mg mesotrione exposure at sample C were detected. The most common changes detected in kidney were the intratubular micro petrifications, eosinophilic content in cortical tubules, the desquamation of the epithelium of the cortical tubules and hydropic degeneration, in the thyroid gland - degenerative-desquamative disorder, focal fibrosis and epithelioid cysts.

Conclusions. In a sub chronic experiment in Wistar Hannover male rats, two samples of mesotrione demonstrated a mild thyrotoxic effect at a dose of 4 mg/kg and one sample had a mild nephrotoxic effect at a dose of 4 mg/kg. According to the indicator of nonspecific dystrophic changes in the thyroid gland (samples A and B) and in the renal cortex (sample C), the dose of 0.4 mg/kg can be considered as NOAEL.

Key Words: mesotrione, rats, sub chronic experiment, histomorphological changes.

Вступ. За прогнозами у 2030 р. світова популяція перевищить 8,5 млрд [1]. До того часу Продовольча та сільськогосподарська організація ООН (FAO) поставила за мету покінчити з голодом [2], чого неможливо досягти без удосконалення сільськогосподарських технологій, включно з безпечним та ефективним використанням пестицидів [3]. Останніми роками ринок пестицидів стабільно зростає у багатьох регіонах світу. Україна входить до 10 країн – найбільших імпортерів цих речовин [4]. Протягом 2015–2019 рр. застосування пестицидів у нашій країні збільшилося на 47 %, і ця тенденція залишатиметься [5]. Водночас зростає занепокоєння щодо потенційних ризиків пестицидів для здоров'я людини, особливо на тлі нових викликів та загроз, зумовлених змінами клімату й пандемією COVID-19 [6].

У країнах, що розвиваються, очікувана частка неякісних пестицидів становить приблизно 30 % [3]. Значною мірою це пов'язане з доступністю більш дешевих генеричних пестицидів, які застосовуються у відносно великих кількостях на гектар. Крім того, у багатьох країнах генеричні продукти виробляються за відсутності належного контролю якості та програм нагляду. Знижена ефективність таких пестицидів призводить до розвитку резистентності шкідників і підвищує рівні залишків у готовій продукції, що несе ризики для здоров'я людей і навколишнього середовища, а також до втрат національних ресурсів [3]. Одним із широко застосовуваних пестицидів є мезотріон (2-(4-метил-2-нітрбензоїл)циклогексан-1,3-діон) – гербіцид системної дії, який використовують переважно для захисту кукурудзи від однорічних дводольних та деяких злакових бур'янів. Мезотріон пригнічує 4-гідроксифенілпіруватдіоксигеназу (HPPD), ключовий фермент катаболічного шляху тирозину, що призводить до збільшення концентрації 4-гідроксифенілпірувату та відповідно – до гіпертирозинемії. Цей механізм дії є загальним для гербіцидів сімейства трикетонів, як сулкотріон та темботріон, а також фармацевтичного препарату нітизинону, що використовується в медицині [7]. Люди можуть піддаватися дії мезотріону, який у залишкових кількостях міститься в їжі та питній воді, а також під час роботи з цим пестицидом [8].

Станом на 1 лютого 2021 р. в Україні на

Introduction. According to forecasts, in 2030 the world population will exceed 8,5 billion [1]. By then, the Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) has set itself the goal of eliminating hunger [2], which cannot be achieved without improved agricultural technologies, including the safe and effective use of pesticides [3]. In recent years, the pesticides market has been growing steadily in many parts of the world. Ukraine is one of the 10 countries – the largest importers of these substances [4]. During 2015–2019, the use of pesticides in our country increased by 47 %, and this trend will continue [5]. At the same time, there is a growing concern about the potential risks of pesticides to human health, especially in the face of new challenges and threats posed by climate change and the COVID-19 pandemic [6].

In developing countries, the expected share of poor quality pesticides is about 30 % [3]. This is largely due to the availability of cheaper generic pesticides, which are used in relatively large quantities per hectare. In addition, in many countries, generic products are manufactured without proper quality control and supervision programmes. Reduced effectiveness of such pesticides leads to the development of pest resistance and increases the levels of residues in finished products, which poses risks to human health and the environment, as well as the loss of national resources [3]. One of the most widely used pesticides is mesotrione 2-(4-(Methylsulfonyl)-2-nitrobenzoyl) cyclohexane-1,3-dione, a systemic herbicide used primarily to protect maize from annual dicotyledons and some cereal weeds. Mesotrione inhibits 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase (HPPD), a key enzyme in the catabolic pathway of tyrosine, which leads to increased concentrations of 4-hydroxyphenylpyruvate and, consequently, to hypertyrosinemia. This mechanism of action is common to herbicides of the triketone family, such as sulcotrione and tembotrione, as well as the pharmaceutical compound nitisinone used in medicine [7]. Humans can be exposed to mesotrione, which is found in residual amounts in food and drinking water, as well as when working with this pesticide [8].

As of February 1, 2021, more than 20 her-

основі мезотріону зареєстровано понад 20 препаративних форм гербіцидів, переважно генериків [9]. Як зазначено в огляді Європейської агенції безпеки харчової продукції (EFSA), мезотріон "може вважатися таким, що має ендокриндизрапторні властивості", а генотоксичний потенціал АМВА (один із продуктів деградації мезотріону) "не може бути виключений". При цьому фінальна оцінка ризиків для людини, пов'язаних із вживанням продуктів харчування і питної води із залишками мезотріону та/або його метаболітів, на сьогодні не може бути проведена через відсутність відповідних даних [7]. Отже, існує потреба в подальших токсикологічних дослідженнях мезотріону і препаратів на його основі.

Метою цього дослідження було вивчити гістоморфологічні зміни, спричинені мезотріоном в умовах субхронічного експерименту на щурах-самцях лінії Wistar Hannover.

Матеріали та методи. Дослідження проводили на базі ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» (м. Київ) у рамках науково-дослідних робіт із вивчення токсичних властивостей трьох зразків препаратів-генериків мезотріону технічного (зразки А, В і С) згідно з Планами дослідження і Стандартною операційною процедурою SOP/LET/M-080, складеними відповідно до рекомендацій OECD 408 [10]. Для вивчення динаміки токсичної дії досліджуваних зразків клінічне обстеження, оцінку змін маси тіла і макроскопічних параметрів внутрішніх органів тварин проведено в 3 етапи: на 4-у, 9-у й 13-у тижнях експерименту.

Досліджувана речовина є генеричним продуктом, тому ураховуючи відсутність статевої чутливості до мезотріону та відповідно до принципів біоетики і гуманного ставлення до тварин, субхронічну пероральну токсичність вивчали на щурах однієї статі (самцях). Для кожного з досліджень були відібрані по 60 самців щурів Wistar Hannover. Тварини були розділені на 4 групи по 15 тварин у кожній. У ході експерименту піддослідні тварини щодня (крім вихідних днів) впродовж 90 діб отримували мезотріон (зразки А, В і С) у дозах: 0; 0,1; 0,4 і 4 мг/кг маси тіла (групи I, II, III та IV відповідно). Згідно з сертифікатами аналізу від виробників чистота зразків становила: А – 97,9 %,

bicide compounds on the basis of mesotrione, mostly generics, have been registered in Ukraine [9]. According to a review by the European Food Safety Authority (EFSA), mesotrione "can be considered to have endocrine-disrupting properties" and the genotoxic potential of AMBA (one of the products of mesotrione degradation) "cannot be ruled out". However, the final assessment of human risks associated with the consumption of food and drinking water with residues of mesotrione and/or its metabolites, currently cannot be conducted due to lack of relevant data [7]. Therefore, there is a need for further toxicological studies of mesotrione and drugs based on it.

Aim of this research was to examine the histomorphological changes caused by mesotrione in a sub chronic experiment in male Wistar Hannover rats.

Materials and Methods. The research was conducted on the basis of the SE "Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety named after L. I. Medved, Ministry of Healthcare of Ukraine" (Kyiv), in the framework of research project on the study of toxic properties of three samples of generic drugs of technical mesotrione (samples A, B and C) in accordance with Research Plans and Standard Operating Procedure SOP/LET/M-080, compiled in accordance with OECD Recommendation 408 [10]. To study the dynamics of toxic effects of the studied samples, clinical examination, assessment of changes in body weight and macroscopic parameters of the internal organs of animals were conducted in 3 stages: at the 4th, 9th and 13th weeks of the experiment.

The test substance is a generic product, so given the lack of sexual sensitivity to mesotrione and in accordance with the principles of bioethics and humane treatment of animals; sub chronic oral toxicity was studied in same-sex rats (males). 60 male Wistar Hannover rats were selected for each study. The animals were divided into 4 groups of 15 animals each. During the experiment, the experimental animals daily (except weekends) during the 90 days period received mesotrione (samples A, B and C) in doses: 0; 0.1; 0.4 and 4 mg/kg of body weight (groups I, II, III and IV, respectively). According to the certificates of analysis from the manufac-

B – 98,03 % і C – 99,11 %.

Тестові субстанції вводили у вигляді рівномірної водної емульсії перорально натще за допомогою металевого зонда з атравматичним кінцем. Як розчинник використовували дистильовану воду з додаванням емульгатора ОП-10 (ГОСТ 8433-81). Обстеження тварин на предмет токсичної дії речовини, захворюваності або загибелі проводили щодня (крім вихідних днів). Індивідуальну масу тіла реєстрували щотижня з рівними інтервалами. Приріст маси тіла реєстрували через 4, 9 та 13 тижнів експерименту. Наприкінці експерименту (13 тижень, у 5 тварин кожної групи) виконали гістологічні дослідження основних органів-мішеней токсичного впливу мезотріону – печінки, нирок і щитоподібної залози (ЩЗ), зважаючи на відсутність достовірних даних про гістологічні зміни в інших внутрішніх органах при субхронічному впливі даної речовини [7, 8, 12]. Зразки фіксували в 10 % формаліні, зневоднювали в батареї спиртів зростаючої концентрації і заливали в парафінові блоки за допомогою центру заливки гістологічних зразків (SOP/LET/E-08). За допомогою мікротому робили зрізи тканин товщиною 5–7 мкм (SOP/LET/E-038). Депарафінізовані зрізи забарвлювали згідно із стандартною методикою гематоксиліном й еозином загальноприйнятими в морфологічних дослідженнях методами. Дослідження тканин проводили під світловим мікроскопом Zeiss Primo Star (SOP/TLM/E-005). Оцінку гістологічних змін, що були виявлені під час дослідження тканин тварин, здійснювали за чотирирівневою градацією ступеня ураження [11].

Результати та обговорення. Клінічне обстеження, що проводили впродовж трьох субхронічних експериментів, не виявило порушень фізіологічного стану щурів експериментальних груп порівняно з тваринами контрольної групи: не виявлено відмінностей у поведінці, руховій активності, апетиті, диханні, стані шкіри та покривів, слизових оболонок. Маса тіла самців, які отримували препарат у різних дозах, не змінювалася як при порівнянні піддослідних груп між собою, так і відносно контрольних тварин. Вживаність піддослідних тварин також достовірно не відрізнялася від такої контрольних щурів. Патологоанатомічним дослідженням тканин усіх експерименталь-

турів, the purity of the samples was: A – 97,9 %, B – 98,03 % and C – 99,11 %.

Test substances were administered in the form of a uniform aqueous emulsion orally on an empty stomach using a metal probe with an atraumatic end. Distilled water with the addition of emulsifier OP-10 (GOST 8433-81) was used as a solvent. Examination of animals for toxic effects, morbidity or mortality was performed daily (except weekends). Individual body weight was recorded weekly at regular intervals. Weight gain was recorded after 4, 9 and 13 weeks of the experiment. At the end of the experiment (13 weeks, in 5 animals of each group) histological examination of the main target organs of toxic effects of mesotrione - liver, kidney and thyroid gland (thyroid) was performed, due to lack of reliable data on histological changes in other internal organs under sub chronic exposure to this substance [7, 8, 12]. The samples were fixed in 10% formalin, dehydrated in a battery of alcohols of increasing concentration and poured into paraffin blocks using the centre for filling histological samples (SOP/LET/E-08). Tissue sections 5–7 μm thick were made using a microtome (SOP/LET/E-038). Deparaffinised sections were stained according to standard methods with haematoxylin and eosin by conventional methods in morphological studies. Tissue studies were performed under a Zeiss Primo Star light microscope (SOP/TLM/E-005). Assessment of histological changes detected during the study of animal tissues was performed on a four-level gradation of the degree of lesion [11].

Results and Discussion. Clinical examination conducted in three sub chronic experiments did not reveal abnormalities in the physiological condition of experimental rats compared to animals in the control group: no differences in behaviour, motor activity, appetite, respiration, skin and coverings, mucous membranes. The body weight of males receiving the drug in different doses did not change both when comparing the experimental groups to each other and to control animals. The survival of experimental animals also did not differ significantly from that of control rats. Pathological examination of tissues of all experimental animals did not reveal specific

них тварин не виявлено специфічних макроскопічних змін.

У табл. 1–3 наведена кількість тварин з гістоморфологічними змінами в нирках, печінці й ШЗ у кожній групі залежно від дози мезотріону.

macroscopic changes.

In the Tab. 1–3 the number of animals with histomorphological changes in the kidneys, liver and thyroid gland in each group depending on the dose of mesotrione is shown.

Таблиця 1/Table 1

Кількість тварин з гістоморфологічними змінами в нирках у кожній групі залежно від дози трьох зразків мезотріону / The number of animals with histomorphological changes in the kidneys in each group depending on the dose of three samples of mesotrione

Зразок мезотріону / Sample mesotrione	А				В				С			
	0	0,1	0,4	4	0	0,1	0,4	4	0	0,1	0,4	4
Кортико-тубулярні некрози / Cortico-tubular necrosis	—	—	3	1	—	—	—	—	—	—	—	—
Внутрішньоканальцеві мікропетрифікати / Intratubular micro petrifiers	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	4
Еозинофільний вміст у численних кортикальних канальцях / Eosinophilic content in numerous cortical tubules	—	—	—	—	—	—	—	—	1	1	2	4
Десквамація епітелію кортикальних канальців / Desquamation of the epithelium of the cortical tubules	2	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	2
Інтерстиційний нефрит / Interstitial nephritis	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Гіалінові циліндри в просвіті канальців / Hyaline cylinders in the lumen of the tubules	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Вогнищева гіперплазія тубулярного епітелію / Focal hyperplasia of the tubular epithelium	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1
Гідропічна дистрофія / Hydropic degeneration	1	2	2	0	1	1	1	2	2	2	1	0
Десквамація епітелію канальців мозкової речовини / Desquamation of the epithelium of the tubules of the medulla renalis	—	—	—	—	1	1	1	0	1	0	0	2

Примітка: кількість тварин у кожній групі = 5. / Note: number of animals in each group = 5.

Кількість тварин з гістоморфологічними змінами в печінці у кожній групі залежно від дози трьох зразків мезотріону / The number of animals with histomorphological changes in the liver in each group depending on the dose of three samples of mesotrione

Зразок мезотріону / Sample mesotrione	A				B				C			
	0	0,1	0,4	4	0	0,1	0,4	4	0	0,1	0,4	4
Венозна гіперемія / Venous hyperemia	1	3	2	2	—	—	—	—	—	—	—	—
Мікроезичулярна жирова дистрофія / Microvesicular fatty degeneration	1	2	1	1	2	1	0	2	—	—	—	—
Некроз / Necrosis	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Гіперплазія жовчних протоків / Hyperplasia of the bile ducts	—	—	—	—	—	2	—	—	—	—	—	—
Гепатоцелюлярна мікроаденома / Hepatocellular microadenoma	—	—	—	1	—	—	—	—	—	—	—	—

Примітка: кількість тварин у кожній групі = 5. / Note: number of animals in each group = 5.

Кількість тварин з гістоморфологічними змінами в ЩЗ у кожній групі залежно від дози трьох зразків мезотріону / The number of animals with histomorphological changes in the thyroid gland in each group depending on the dose of three samples of mesotrione

Зразок мезотріону / Sample mesotrione	A				B				C			
	0	0,1	0,4	4	0	0,1	0,4	4	0	0,1	0,4	4
Дегенеративно-десква- мативна дисфункція / Degenerative-desqua- mative disorder	4	1	2	3	—	—	—	4	—	—	—	—
Вогнищевий фіброз/ Focal fibrosis	—	1	1	4	—	—	—	—	—	—	—	—
Епітеліоїдні кісти / Epithelioid cysts	—	—	—	—	1	0	0	1	0	1	0	2

Примітка: кількість тварин у кожній групі = 5. / Note: number of animals in each group = 5.

Морфологічне дослідження печінки шурів самців за дії трьох зразків мезотріону не продемонструвало суттєвих відмінностей у гістоструктурі строми та паренхіми органа піддослідних тварин порівняно з контрольними. Вогнищеві гемодинамічні порушення в печінці у вигляді від слабкого до вира-

Morphological examination of the liver of male rats exposed to three samples of mesotrione did not show significant differences in the histostructure of the stroma and parenchyma of the organ of experimental animals compared to controls. Focal hemodynamic disorders in the liver in the form of

женого повнокрів'я центральних вен і вен порталних трактів, а також осередкового повнокрів'я синусоїдних капілярів зустрічалися у тварин усіх груп незалежно від дози. Дифузні порушення гемодинаміки у вигляді слабо вираженої венозної гіперемії були відзначені за дії лише одного з трьох зразків (А) мезотріону у 1/5, 3/5, 2/5 і 2/5 тварин I, II, III і IV груп відповідно. Слабо виражені дистрофічні порушення в печінці щурів у вигляді нерегулярної або дифузної мікровезикулярної жирової дистрофії гепатоцитів спостерігали як у піддослідних тварин, так і в контролі: у 1/5, 2/5, 1/5 і 1/5 тварин за дії зразка А та у 2/5, 1/5, 0/5 і 2/5 тварин за дії зразка В у I, II, III і IV групах відповідно (рис. а). Виявлене за дії одного з трьох зразків мезотріону (А) мікровогнище некрозу в однієї тварини, яка отримувала середню дозу речовини, і гепатоцелюлярна мікроаденома (рис. б) в однієї тварини, яка отримувала високу дозу без попередніх односпрямованих змін у печінці інших тварин, дозволяють оцінити їх як випадкові і такі, що не пов'язані з експозицією.

У нирках більшості досліджених тварин за дії всіх зразків речовини спостерігали різнонаправлені гемодинамічні порушення у вигляді дифузно-осередкового венозно-капілярного повнокрів'я кіркової речовини з локальними мікрогеморагіями без клітинної реакції. У кортикальних канальцях більшості експериментальних тварин зміни були переважно слабо вираженими. Так, канальці із субепітеліальним набряком, десквамованим епітелієм в їхніх просвітах, з дегенеративними та/або дистрофічними змінами епітелію, слабо вираженими і з практично порівняною частотою за відсутності дозової залежності, мали місце як у піддослідних тварин, так і в контролі (зразки А, В і С), що дозволяє вважати їх стохастичними. Зміна гістоструктури кіркової речовини у вигляді поодиноких мікровогнищевих кортико-тубулярних некрозів виявлені за дії одного з трьох зразків (А) мезотріону в дозі 0,4 мг/кг маси тіла за їхньої наявності лише в одному випадку в дозі 4 мг/кг маси тіла, що має малу ймовірність зв'язку з впливом речовини (рис. г). Зразок С мезотріону за сукупністю неспецифічних змін продемонстрував слабкий нефротоксичний ефект у максимальній дозі. Так, пінистий еозинофільний вміст у просвітах

weak to severe plethora of central veins and veins of the portal tract, as well as focal plethora of sinusoidal capillaries were found in animals of all groups regardless of dose. Diffuse hemodynamic abnormalities in the form of mild venous hyperaemia were observed in only one of three samples (A) of mesotrione in 1/5, 3/5, 2/5 and 2/5 of animals of groups I, II, III and IV, respectively. Mild dystrophic disorders in the liver of rats in the form of irregular or diffuse microvesicular fatty degeneration of hepatocytes were observed in both experimental animals and in controls: in 1/5, 2/5, 1/5 and 1/5 animals exposed to sample A and in 2/5, 1/5, 0/5 and 2/5 animals which were administered sample B in groups I, II, III and IV, respectively (Fig. a). The microcenter of necrosis detected in in one animal receiving one of the three mesotrione samples (A) at the average dose and hepatocellular microadenoma (Fig. b) detected in one animal receiving the high dose without previous unidirectional changes in the liver of other animals allow us to assess them as accidental and unrelated to exposure.

In the kidneys of most of the studied animals, different hemodynamic disturbances in the form of diffuse-focal venous-capillary plethora of cortical substance with local microhemorrhages without cellular reaction were observed under the exposure to all samples of the substance. In the cortical tubules of most experimental animals the changes were mostly mild. Thus, tubules with subepithelial edema, desquamated epithelium in their lumens, with degenerative and/or dystrophic changes of the epithelium, mildly expressed and with almost comparable frequency in the absence of dose dependence, occurred in both experimental animals and controls (samples A, B and C), which allows us to consider them stochastic. Changes in the histostructure of the cortical substance in the form of single micro focal cortico-tubular necrosis were detected under the exposure to one of the three samples (A) of mesotrione at a dose of 0,4 mg/kg of body weight in their presence only in one case at a dose of 4 mg/kg of body weight have a low probability of connection with the influence of the substance (Fig. d). Sample C of mesotrione with a set of nonspecific changes showed a mild nephrotoxic effect at the maximum dose.

численних каналців глибокої зони кори зустрічався в 1/5, 1/5, 2/5 і 4/5 тварин I, II, III і IV груп відповідно. Слабко виражений інтерстиційний нефрит, відзначений в 1/5 (рис. д), вогнищева гіперплазія тубулярного епітелію – в 1/5, поодинокі гіалінові циліндри – в 1/5, поодинокі внутрішньоканальцеві петрифікати – у 4/5 (рис. е) експериментальних тварин IV групи відповідно. Гемодинамічні порушення в кортико-медулярній зоні у вигляді від слабкого до вираженого дифузно-осередкового повнокрів'я периканалікулярних капілярів відзначені в усіх контрольних та експериментальних тварин за дії зразків А, В і С. Гістоструктурні зміни мозкової речовини нирки більшості тварин були слабко вираженими, неспецифічними і різноспрямованими. Так, гідропічна дистрофія епітелію окремих каналців кіркової речовини та/або окремих каналців і збірних трубочок мозкової речовини нирки відзначена за дії зразка А в 1/5, 2/5, 2/5 і 0/5 тварин; В – в 1/5, 1/5, 1/5 та 2/5 тварин; С – у 2/5, 2/5, 1/5 та 0/5 тварин I, II, III і IV груп відповідно (рис. ж). Нерегулярна частота цієї неспецифічної знахідки за відсутності дозової залежності, як і наявність у групі контролю, вказують на випадковий характер її розвитку.

ЩЗ більшості експериментальних тварин мала незмінену гістоархітектоніку, за морфологічними характеристиками відображала еутиреоїдний або компенсований гіпотиреоїдний стан із низкою тих чи інших індивідуальних особливостей. Так, поодинокі епітеліоїдні кісти спостерігалися за дії зразка В у 1/5, 0/5, 0/5 та 1/5; С – у 0/5, 1/5, 0/5 та 2/5 тварин I, II, III і IV груп відповідно (рис. з). Нерегулярна частота виявлення цієї неспецифічної зміни, відсутність чіткої залежності від дози, а також морфогенез кіст у сукупності свідчать, найімовірніше, про необумовлений експозицією характер їхнього виникнення.

За дії зразка А дегенеративно-десквамативна дисфункція ЩЗ відзначена у 4/5, 1/5, 2/5 та 3/5; В – у 0/5, 0/5, 0/5 і 4/5; С – у 0/5, 0/5, 0/5 і 2/5 тварин I, II, III і IV груп відповідно (рис. і). Відсутність цих змін у контрольних тварин (зразки В і С), їх висока частота виявлення у тварин IV групи (зразок В) не виключають впливу речовини на морфологію органу.

Thus, foamy eosinophilic content in the lumens of numerous tubules of the deep zone of the cortex was found in 1/5, 1/5, 2/5 and 4/5 of animals of groups I, II, III and IV, respectively. Mild interstitial nephritis was detected in 1/5 (Fig. e), focal hyperplasia of the tubular epithelium - in 1/5, single hyaline cylinders – in 1/5, single intratubular petrifications – in 4/5 (Fig. g) in experimental animals group IV, respectively. Hemodynamic disorders in the cortico-medullary zone in the form of mild to pronounced diffuse focal plethora of pericanalicular capillaries were observed in all control and experimental animals under the exposure to samples A, B and C. Histostructural changes in the medulla renalis were mild, nonspecific and multidirectional. Thus, hydropic degeneration of the epithelium of individual tubules of the cortical substance and/or individual tubules and collecting tubules of the medulla renalis of the kidney was noted under the influence of sample A in 1/5, 2/5, 2/5 and 0/5 of animals; B - in 1/5, 1/5, 1/5 and 2/5 animals; C - in 2/5, 2/5, 1/5 and 0/5 animals of I, II, III and IV groups, respectively (Fig. h). The irregular frequency of this nonspecific finding in the absence of dose dependence, as well as the presence in the control group, indicate the random nature of its development.

The thyroid gland of most experimental animals had unchanged histoarchitectonics, morphological characteristics reflected euthyroid or compensated hypothyroid state with a number of individual characteristics. Thus, single epithelioid cysts were observed under the exposure to sample B in 1/5, 0/5, 0/5 and 1/5; C - in 0/5, 1/5, 0/5 and 2/5 animals of I, II, III and IV groups, respectively (Fig. i). The irregular frequency of detection of this nonspecific change, the lack of a clear dose dependence, as well as the morphogenesis of cysts in the aggregate, most likely indicate the unconditional nature of their occurrence.

Under the exposure to sample A degenerative-desquamative thyroid disorder was noted in 4/5, 1/5, 2/5 and 3/5; In – in 0/5, 0/5, 0/5 and 4/5; C – in 0/5, 0/5, 0/5 and 2/5 animals of I, II, III and IV groups, respectively (Fig. j). The absence of these changes in control animals (samples B and C), their high frequency of detection in animals of group IV (sample B) do not exclude

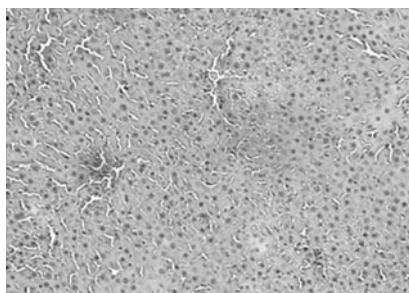


Рис. а. Нерегулярна мікроевезикулярна жирова дистрофія перипортальних та інтермедіальних зон печінки слабо виражена, доза 0,4 мг/кг, × 100.
Fig. a. Mild irregular microvesicular fatty degeneration of periportal and intermediate zones of the liver, dose 0,4 mg/kg, × 100.

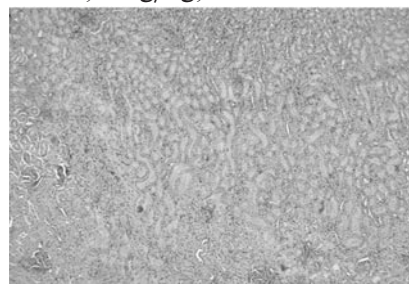


Рис. б. Гепатоцелюлярна мікроаденома, доза 4 мг/кг, × 100.
Fig. b. Hepatocellular microadenoma, dose 4 mg/kg, × 100.

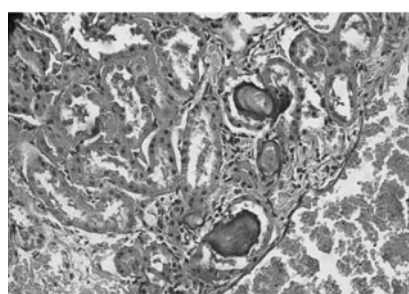


Рис. в. Гепатоцелюлярна мікроаденома, збільшення фотографії б, × 200.
Fig. c. Hepatocellular microadenoma, photo b enlarged, × 200.

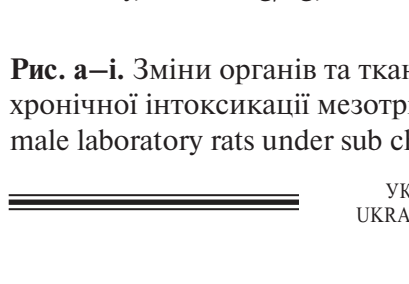


Рис. г. Мікровогнищевий кортико-тубулярний мікронекроз у глибокій зоні кіркової речовини нирки, доза 0,4 мг/кг, × 100.
Fig. d. Microfocal cortico-tubular micronecrosis in the deep zone of the renal cortex, dose 0,4 mg/kg, × 100.

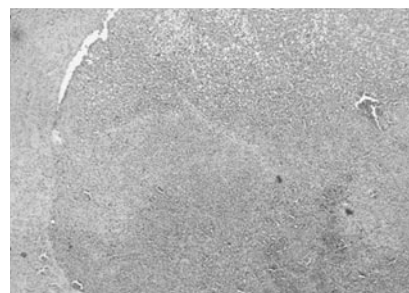


Рис. д. Інтерстиційний нефрит слабо виражений, доза 4 мг/кг, × 100.
Fig. e. Mild interstitial nephritis, dose 4 mg/kg, × 100.

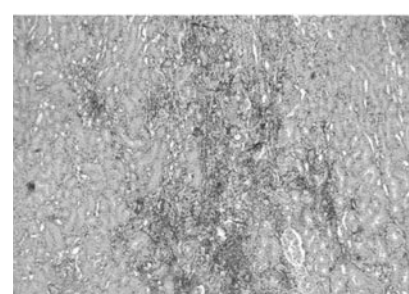


Рис. е. Інтерстиційний нефрит слабо виражений, збільшення фотографії д, × 200.
Fig. f. Mild interstitial nephritis, photo e magnified, × 200.

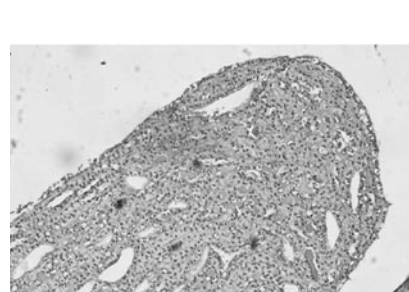


Рис. ж. Гідропічна дистрофія епітелію окремих каналців і збірних трубочок мозкової речовини нирки слабо виражена, доза 0,4 мг/кг, × 200.
Fig. h. Mild hydropic degeneration of the epithelium of individual tubules and collecting tubules of the medulla renalis, dose 0,4 mg/kg, × 200.

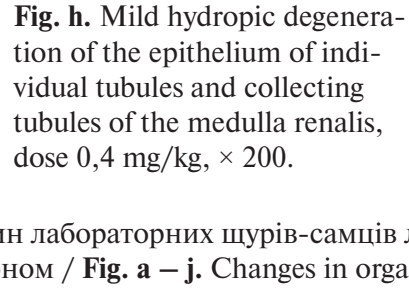


Рис. з. Епітеліоїдна кіста в ЩЗ, доза 0,4 мг/кг, × 200.
Fig. i. Epithelioid cyst in the thyroid gland, dose 0,4 mg/kg, × 200.



Рис. і. Дегенеративно-десквамативна дисфункція ЩЗ слабо виражена, доза 0,4 мг/кг, × 200.
Fig. j. Mild degenerative-dysquamative thyroid disorder, dose 0,4 mg/kg, × 200.

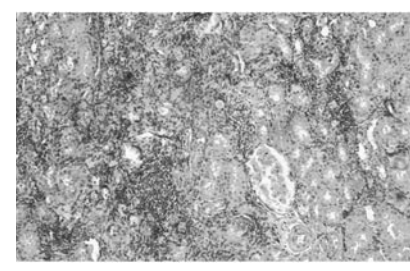


Рис. є. Внутрішньоканальцеві петрифікати в кірковій речовині нирки, доза 4 мг/кг, × 200.
Fig. g. Intratubular petrifications in the cortical substance of the kidney, dose 4 mg/kg, × 200.

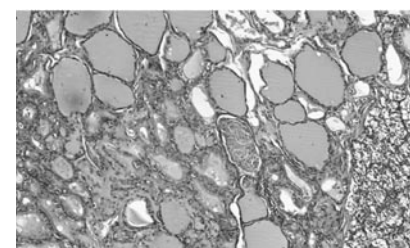


Рис. є. Внутрішньоканальцеві петрифікати в кірковій речовині нирки, доза 4 мг/кг, × 200.
Fig. g. Intratubular petrifications in the cortical substance of the kidney, dose 4 mg/kg, × 200.

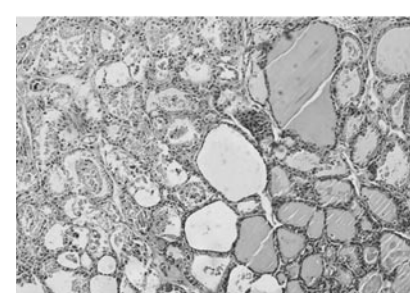


Рис. є. Внутрішньоканальцеві петрифікати в кірковій речовині нирки, доза 4 мг/кг, × 200.
Fig. g. Intratubular petrifications in the cortical substance of the kidney, dose 4 mg/kg, × 200.

Рис. а–і. Зміни органів та тканин лабораторних шурів-самців лінії Wistar Hannover за умов субхронічної інтоксикації мезотріоном / **Fig. a – j.** Changes in organs and tissues of Wistar Hannover male laboratory rats under sub chronic mesotrione intoxication

Вогнищевий фіброз виявлений за дії зразка А мезотріону в дозі 4 мг/кг у 0/5, 1/5, 1/5 та 4/5 тварин I, II, III і IV груп відповідно. Однак осередковість характеру даної знахідки, її наявність лише в одній з часток залози можуть свідчити про слабо виражену тиреотоксичну дію речовини (зразки А і В) у максимальній дозі.

Таким чином, результати проведеного морфологічного дослідження 180 щурів-самців не виявило змін строми та паренхіми печінки під впливом трьох зразків мезотріону порівняно з контрольними тваринами. Водночас було встановлено слабкий тиреотоксичний ефект при експозиції мезотріону в дозі 4 мг/кг для зразків А і В, а також слабкий нефротоксичний ефект при експозиції мезотріону в дозі 4 мг/кг для зразка С. Найчастішими змінами в нирках були внутрішньоканальцеві мікропетрифікати, еозинофільний вміст у численних кортикальних каналцях, десквамація епітелію кортикальних каналців і гідропічна дистрофія, у ЩЗ – дегенеративно-десквамативна дисфункція, вогнищевий фіброз та епітеліоїдні кісти. Хоча ці зміни мали неспецифічний характер, мала вибірка тварин у кожній з груп не дозволяє повністю виключити цитотоксичний ефект мезотріону.

На сьогодні експерти пропонують класифікувати мезотріон як STOT-RE 2-H373 – такий, що може завдати шкоди органам при тривалому багаторазовому впливі (орган зору), та Repr. 2-H361d – такий, що може заподіяти шкоду ще ненародженій дитині [7]. Мезотріон не володіє канцерогенними властивостями (згідно з даними експериментів щодо вивчення хронічної токсичності/канцерогенності як у щурів, так і в мишей) і не є мутагеном [12]. Утім існують дослідження, що доводять здатність мезотріону в низьких концентраціях виступати в якості комутагена в комбінаціях з іншими пестицидами [13].

Основними спричиненими впливом мезотріону гістопатологічними змінами в печінці є збільшення маси органу, гіпертрофія та проліферація гепатоцитів, інгібування апоптозу, жирова дистрофія та запалення [27]. Ці ефекти реалізуються шляхом індукції печінкових цитохромів CYP1A, CYP2B, CYP3A. Доведено, що абсолютне збільшення кількості та активності CYP-ферментів у людини може призвести до посиленого метаболізму фолієвої кислоти, стероїдних гормонів, простагландинів, жирних кислот,

the influence of the substance on the morphology of the organ.

Focal fibrosis was detected under the exposure to sample A mesotrione at a dose of 4 mg/kg in 0/5, 1/5, 1/5 and 4/5 animals of groups I, II, III and IV, respectively. However, the focus of the nature of this finding, its presence in only one part of the gland may indicate a mild thyrotoxic effect of the substance (samples A and B) at the maximum dose.

Thus, the results of the morphological study of 180 male rats did not reveal changes in the stroma and parenchyma of the liver under the exposure to three samples of mesotrione compared to control animals. At the same time, a mild thyrotoxic effect was found under mesotrione exposure at a dose of 4 mg/kg for samples A and B, as well as a mild nephrotoxic effect at mesotrione exposure at a dose of 4 mg/kg for sample C. The most common changes in the kidneys were numerous intratubular petrifications, desquamation of the epithelium of the cortical tubules and hydropic degeneration, in the thyroid gland – degenerative-desquamative disorder, focal fibrosis and epithelioid cysts. Although these changes were nonspecific, the small sample of animals in each group did not completely rule out the cytotoxic effect of mesotrione.

Today, experts propose to classify mesotrione as STOT-RE 2-H373 – one that can damage organs under prolonged repeated exposure (organ of vision), and Repr. 2-H361d – such that can harm an unborn child [7]. Mesotrione does not have carcinogenic properties (according to experiments on chronic toxicity/carcinogenicity in both rats and mice) and is not a mutagen [12]. However, there are studies proving the ability of mesotrione in low concentrations to act as a comutagen in combination with other pesticides [13].

The main histopathological changes caused by mesotrione in the liver are increased body mass, hypertrophy and proliferation of hepatocytes, inhibition of apoptosis, fatty degeneration and inflammation [27]. These effects are realized by induction of hepatic cytochromes CYP1A, CYP2B, CYP3A. It has been shown that an absolute increase in the amount and activity of CYP enzymes in humans can lead to increased metabolism of folic acid, steroid hormones, prostaglandins, fatty acids, bile acids, cho-

жовчних кислот, холестерину й вітаміну D з наступним порушенням ендогенних регуляторних ланцюгів із супутніми патофізіологічними наслідками в інших, окрім печінки, органах і тканинах [14, 27]. У нирках серед ефектів, які прямо корелюють з рівнем тирозину в плазмі крові, виявлено збільшення маси органу. Щодо хронічної прогресуючої нефропатії та крапель гіаліну в тубулярному епітелії, виникнення яких пов'язують з дією мезотріону, дотепер не доведений їхній зв'язок з гіпертирозинемією. Це зумовлює необхідність з'ясування інших причин їх розвитку [15].

Серед морфологічних змін в ендокринних органах, що пов'язані з впливом мезотріону та можуть характеризувати його як потенційного ендокринного дизраптора, варто виділити такі, як зміна ваги сім'яників та придатків яєчка, фолікулярна аденома ЩЗ у самок [7, 27]. Проте одностайної думки щодо ендокриндизрапторного потенціалу мезотріону не існує [7].

В експериментальних дослідженнях продемонстровано, що мезотріон спричиняє окислювальний стрес шляхом підвищення продукції активних форм кисню і зміни активності антиоксидантних ферментів, що може призводити до нерівномірного росту клітин, порушення цілісності клітинних мембран і пошкодження ДНК із наступним розвитком гістоморфологічних змін внутрішніх органів [16, 17]. З іншого боку, деякі експерти вважають, що пестициди-прооксиданти можуть знижувати здатність організму людини протидіяти інфекції SARS-CoV-2 внаслідок посилення окислювального стресу [6, 18]. Із окислювальним стресом асоціюються основні фактори ризику тяжкого перебігу COVID-19 – старший вік, чоловіча стать, ожиріння й цукровий діабет 2 типу [19, 20], а також розвиток позалегенових ускладнень COVID-19, зокрема пошкодження печінки, нирок і ЩЗ [21, 22]. З огляду на встановлену прооксидантну активність мезотріону імовірно є його синергічна патогенетична дія з SARS-CoV-2 й іншими вірусами, що може поглиблювати ураження внутрішніх органів, негативно впливати на захворюваність і смертність унаслідок гострих респіраторних інфекцій. Слабко виражені неспецифічні гістоморфологічні зміни в нирках і ЩЗ, відзначені в проведеному дослідженні, особ-

lesterol and vitamin D, followed by disruption of endogenous regulatory chains with concomitant pathologies in other than liver organs and tissues [14, 27]. In the kidneys, among the effects that directly correlate with the level of tyrosine in blood plasma, an increase in organ mass was found. Concerning chronic progressive nephropathy and hyaline drops in the tubular epithelium, the occurrence of which is associated with the exposure to mesotrione, their association with hypertyrosinemia has not been proven. This necessitates finding out other reasons for their development [15].

Among the morphological changes in endocrine organs associated with the influence of mesotrione which can characterize it as a potential endocrine disruptor, it is worth noting as such changes in testicular and testicular appendages, follicular thyroid adenoma in females [7, 27]. However, there is no unanimous opinion about the endocrine disruptor potential of mesotrione [7].

Experimental studies have shown that mesotrione causes oxidative stress by increasing the production of reactive oxygen species and altering the activity of antioxidant enzymes, which can lead to uneven cell growth, disruption of cell membrane integrity and DNA damage with subsequent development of histomorphological changes. On the other hand, some experts believe that prooxidant pesticides may reduce the human body's ability to fight SARS-CoV-2 infection due to increased oxidative stress [6, 18]. Oxidative stress is associated with the main risk factors for severe COVID-19 – old age, male gender, obesity and type 2 diabetes [19, 20], as well as the development of extra pulmonary complications of COVID-19, including liver, kidney and thyroid damage [21, 22]. Due to the established prooxidant activity of mesotrione, its synergistic pathogenic action with SARS-CoV-2 and other viruses is probable, which may aggravate internal organ damage, adversely affect morbidity and mortality due to acute respiratory infections. Mildly expressed nonspecific histomorphological changes in the kidneys and thyroid gland, noted in the study, especially desquamation of the epithelium and fibrosis may also be a manifestation of oxidative damage [23, 24].

Histomorphological changes in target

ливо десквамація епітелію і фіброз, також можуть бути проявом окислювального пошкодження [23, 24].

Гістоморфологічні зміни таргетних органів, які спостерігались у попередніх експериментах на щурах і пов'язані із тирозинемією (вакуолізація гепатоцитів; аденоми ЩЗ) [25], відрізняються від таких у проведеному дослідженні. Відомо, що мезотріон має три релевантних домішки: 1-ціано-6-(метилсульфоніл)-7-нітро-9Н-ксантен-9-он, 6-(метилсульфоніл)-9-оксо-9Н-ксантен-1-карбонітрил та 1,2-дихлоретан, концентрація яких у готовому продукті не повинна перевищувати 0,0002, 0,2 та 0,1 % відповідно [26]. Досліджені зразки мезотріону мали чистоту від 97,9 до 99,11 %, тому присутність цих домішок та їхній внесок у розвиток відзначених гістоморфологічних змін є імовірними.

Перспективними є подальші експериментальні дослідження токсичної дії мезотріону, його метаболітів і значимих домішок із поєднанням гістоморфологічних, хроматографічних та біохімічних методів, а також дослідження на клітинних культурах для оцінки потенційного синергічного впливу мезотріону на інфекцію SARS-CoV-2.

Висновки

1. За результатами морфологічних досліджень печінки щурів-самців за дії трьох зразків (А, В і С) мезотріону технічного не виявлено суттєвих відмінностей у гістоструктурі строми та паренхіми органа у піддослідних тварин порівняно з контрольними.

2. Слабко виражений тиреотоксичний ефект мезотріону технічного при введенні в дозі 4 мг/кг маси тіла спостерігали за дії зразків А і В (чистота речовини 97,9 % і 98,03 % відповідно).

3. Зразок С (чистота 99,11%) речовини продемонстрував слабкий нефротоксичний ефект у максимальній дозі.

4. Нейро- й тиреотоксична дія досліджених зразків може бути спричинена як прямим пошкоджуючим впливом мезотріону, так і його домішками.

5. За показником неспецифічних дистрофічних змін у ЩЗ (зразки А і В) та в кірковій речовині нирки (зразок С) доза 0,4 мг/кг може розглядатися як NOAEL в умовах проведеного експерименту.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

organs observed in previous experiments on rats and associated with tyrosinemia (vacuolation of hepatocytes; thyroid adenomas) [25] differ from those in the study. It is known that mesotrione has three relevant impurities: 1-cyano-6-(methylsulfonyl)-7-nitro-9H-xanthen-9-one, 6-(methylsulfonyl)-9-oxo-9H-xanthene-1-carbonitrile and 1,2-dichloroethane, concentration of which in the finished product should not exceed 0.0002, 0,2 and 0,1%, respectively [26]. The studied mesotrione samples had a purity of 97,9 to 99,11%, so the presence of these impurities and their contribution to the development of these histomorphological changes are likely.

Further experimental studies of the toxic effects of mesotrione, its metabolites and significant impurities with a combination of histomorphological, chromatographic and biochemical methods, as well as cell culture studies to assess the potential synergistic effect of mesotrione on SARS-CoV-2 infection are promising.

Conclusions

1. According to the results of morphological studies of the liver of male rats under the exposure to three samples (A, B and C) of technical mesotrione no significant differences in the histostructure of the stroma and parenchyma of the organ in experimental animals compared to controls were detected.

2. Mildly expressed thyrotoxic effect of technical mesotrione when administered at a dose of 4 mg/kg of body weight was observed under the exposure to samples A and B (purity of 97,9 % and 98,03 %, respectively).

3. Sample C (purity 99,11 %) of the substance showed a mild nephrotoxic effect at the maximum dose.

4. Nephro- and thyrotoxic effects of the studied samples can be caused by both direct damaging effects of mesotrione and its impurities.

5. According to the indicator of nonspecific dystrophic changes in the thyroid gland (samples A and B) and in the renal cortex (sample C), the dose of 0,4 mg/kg can be considered as NOAEL in the conditions of the experiment.

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

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Population 2030. Demographic challenges and opportunities for sustainable development planning. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/trends/Population2030.pdf>
2. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Path to Zero Hunger by 2030 <http://www.fao.org/resources/infographics/infographics-details/en/c/1003923/>.
3. Quality Control of Pesticide Products. Prepared by the Joint FAO/IAEA Division of Nuclear Techniques in Food and Agriculture. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1612_web.pdf
4. Sarkar S, Dias Bernardes J, Keeley J. The use of pesticides in developing countries and their impact on health and the right to food. European Parliament's online database. 2021. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/653622/EXPO_STU\(2021\)653622_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/653622/EXPO_STU(2021)653622_EN.pdf)
5. Tkachenko IV, Antonenko AM, Bardov VG. Hygienic Assessment of Changes in the Assortment and Ranges of Application of Pesticides in the Agriculture of Ukraine from 2015 to 2019. *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 2019;15(3-4):64-8.
6. Tsatsakis A, Petrakis D, Nikolouzakis TK. COVID-19, an opportunity to reevaluate the correlation between long-term effects of anthropogenic pollutants on viral epidemic/pandemic events and prevalence. *Food Chem Toxicol*. 2020;141:111418.
7. European Food Safety Authority (EFSA). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mesotrione. *EFSA Journal*. 2016;14(3):4419.
8. US EPA Memorandum. Mesotrione. Human Health Risk Assessment for Amended Uses on Corn, 2015. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/D427385.pdf
9. Державний реєстр пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. https://mepr.gov.ua/files/docs/pesticide/2021/pesticides2008_2019+2020-2021.xlsx
10. OECD Guideline for the Testing of Chemicals: № 408 Repeated Dose 90 day Oral Toxicity Study in Rodent. <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/Revision-OECD-TG408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents.pdf>
11. Mann PC, Vahle J, Keenan CM. International harmonization of toxicologic pathology nomenclature: an overview and review of basic principles. *Toxicol Pathol*. 2012;40(4):7-13.
12. Mesotrione. EPA Pesticides Fact Sheet. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-122990_04-Jun-01.pdf
13. Felisbino K, Santos-Filho R, Piancini LDS. Mesotrione herbicide does not cause genotoxicity, but modulates the genotoxic effects of Atrazine when assessed in mixture using a plant test system (*Allium cepa*). *Pestic Biochem Physiol*. 2018;150:83-8.
14. Waxman DJ. P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: Central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1999;369(1):11-23.
15. Identification of Cumulative Assessment Groups of Pesticides, Question No Q-2009-1092. EFSA, 2012. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.2903/sp.efsa.2012.EN-269>

REFERENCES

1. Population 2030. Demographic challenges and opportunities for sustainable development planning. <https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/trends/Population2030.pdf>
2. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Path to Zero Hunger by 2030 <http://www.fao.org/resources/infographics/infographics-details/en/c/1003923/>.
3. Quality Control of Pesticide Products. Prepared by the Joint FAO/IAEA Division of Nuclear Techniques in Food and Agriculture. https://www-pub.iaea.org/MTCD/publications/PDF/te_1612_web.pdf
4. Sarkar S, Dias Bernardes J, Keeley J. The use of pesticides in developing countries and their impact on health and the right to food. European Parliament's online database. 2021. [https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/653622/EXPO_STU\(2021\)653622_EN.pdf](https://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/STUD/2021/653622/EXPO_STU(2021)653622_EN.pdf)
5. Tkachenko IV, Antonenko AM, Bardov VG. Hygienic Assessment of Changes in the Assortment and Ranges of Application of Pesticides in the Agriculture of Ukraine from 2015 to 2019. *Medical Science of Ukraine (MSU)*. 2019;15(3-4):64-8.
6. Tsatsakis A, Petrakis D, Nikolouzakis TK. COVID-19, an opportunity to reevaluate the correlation between long-term effects of anthropogenic pollutants on viral epidemic/pandemic events and prevalence. *Food Chem Toxicol*. 2020;141:111418.
7. European Food Safety Authority (EFSA). Peer review of the pesticide risk assessment of the active substance mesotrione. *EFSA Journal*. 2016;14(3):4419.
8. US EPA Memorandum. Mesotrione. Human Health Risk Assessment for Amended Uses on Corn, 2015. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/hhbp/D427385.pdf
9. Derzhavnyi reiestr pestytsydiv i ahrokhimikativ, dozvolenykh do vykorystannia v Ukraini. https://mepr.gov.ua/files/docs/pesticide/2021/pesticides2008_2019+2020-2021.xlsx
10. OECD Guideline for the Testing of Chemicals: № 408 Repeated Dose 90-day Oral Toxicity Study in Rodent <https://www.oecd.org/chemicalsafety/testing/Revision-OECD-TG408-repeated-dose-90-day-oral-toxicity-study-in-rodents.pdf>
11. Mann PC, Vahle J, Keenan CM. International harmonization of toxicologic pathology nomenclature: an overview and review of basic principles. *Toxicol Pathol*. 2012;40(4):7-13.
12. Mesotrione. EPA Pesticides Fact Sheet. https://www3.epa.gov/pesticides/chem_search/reg_actions/registration/fs_PC-122990_04-Jun-01.pdf
13. Felisbino K, Santos-Filho R, Piancini LDS. Mesotrione herbicide does not cause genotoxicity, but modulates the genotoxic effects of Atrazine when assessed in mixture using a plant test system (*Allium cepa*). *Pestic Biochem Physiol*. 2018;150:83-8.
14. Waxman DJ. P450 gene induction by structurally diverse xenochemicals: Central role of nuclear receptors CAR, PXR, and PPAR. *Archives of biochemistry and biophysics*. 1999;369(1):11-23.
15. Identification of Cumulative Assessment Groups of Pesticides, Question No Q-2009-01092. EFSA, 2012. <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.2903/sp.efsa.2012.EN-269>

16. Li S, Zhu L, Du Z. Mesotrione-induced oxidative stress and DNA damage in earthworms (*Eisenia fetida*). *Ecological Indicators*. 2018;95(1):436–43.
 17. Zhang F, Yao X, Sun S. Effects of mesotrione on oxidative stress, subcellular structure, and membrane integrity in *Chlorella vulgaris*. *Chemosphere*. 2020;247:125668.
 18. Could a pesticide harm our defense against COVID-19? <https://local12.com/news/coronavirus/could-a-pesticide-harm-our-defense-against-covid-19>.
 19. Liguori I, Russo G, Curcio F. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757–72.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: People of Increased Risk. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
 21. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul*. 2020;77:100741.
 22. Sarkesh A, Sorkhabi AD, Sheykhsaran E. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):1783–96.
 23. Xing H, Li S, Wang Z. Oxidative stress response and histopathological changes due to atrazine and chlorpyrifos exposure in common carp. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2012;103(1):74–80.
 24. Li X, Zhang W, Cao Q. Mitochondrial dysfunction in fibrotic diseases. *Cell Death Discov*. 2020;6:80.
 25. Committee for Risk Assessment. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of mesotrione. Adopted 14 September 2018. <https://echa.europa.eu/documents/10162/5cc45ca7-fb5b-0fe8-198a-d3efa8c0d815>
 26. Mesotrione (Ref: ZA 1296). Pesticide Properties DataBase. <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/442.htm>
 27. Nielsen E, Norhede P, Boberg J. EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. Identification of Cumulative Assessment Groups of Pesticides. April 2012.
16. Li S, Zhu L, Du Z. Mesotrione-induced oxidative stress and DNA damage in earthworms (*Eisenia fetida*). *Ecological Indicators*. 2018;95(1):436–43.
 17. Zhang F, Yao X, Sun S. Effects of mesotrione on oxidative stress, subcellular structure, and membrane integrity in *Chlorella vulgaris*. *Chemosphere*. 2020; 247: 125668.
 18. Could a pesticide harm our defense against COVID-19? <https://local12.com/news/coronavirus/could-a-pesticide-harm-our-defense-against-covid-19>.
 19. Liguori I, Russo G, Curcio F. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018;13:757–72.
 20. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19: People of Increased Risk. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/index.html>
 21. Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19: Oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression. *Adv Biol Regul*. 2020;77:100741.
 22. Sarkesh A, Sorkhabi AD, Sheykhsaran E. Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(5):1783–96.
 23. Xing H, Li S, Wang Z. Oxidative stress response and histopathological changes due to atrazine and chlorpyrifos exposure in common carp. *Pesticide Biochemistry and Physiology*. 2012;103(1):74–80.
 24. Li X, Zhang W, Cao Q. Mitochondrial dysfunction in fibrotic diseases. *Cell Death Discov*. 2020;6:80.
 25. Committee for Risk Assessment. Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of mesotrione. Adopted 14 September 2018. <https://echa.europa.eu/documents/10162/5cc45ca7-fb5b-0fe8-198a-d3efa8c0d815>
 26. Mesotrione (Ref: ZA 1296). Pesticide Properties Data Base. <https://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/442.htm>
 27. Nielsen E, Norhede P, Boberg J. EXTERNAL SCIENTIFIC REPORT submitted to EFSA. Identification of Cumulative Assessment Groups of Pesticides. April 2012.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Недопйтанська Надія Миколаївна – кандидат біологічних наук, учений секретар Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

Терещенко Наталія Валеріївна – молодший науковий співробітник лабораторії патології Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна.

Заліньян Євген Сергійович – біолог лабораторії експериментальної токсикології та мутагенезу Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна

Ткаченко Людмила Володимирівна – біолог лабораторії патології Державного підприємства «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», вул. Героїв Оборони, 6, 03127, м. Київ, Україна

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Nedopytanska Nadiya – PhD in Biology, Scientific Secretary of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Tereshchenko Natalia - junior researcher at the laboratory of pathology of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Zalinyan Yevhen – biologist at the Laboratory of Experimental Toxicology and Mutagenesis of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Tkachenko Lyudmyla – biologist at laboratory of pathology of the LI Medved's Research Centre of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise), 6 Heroiv Oborony st, 03127, Kyiv, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 17.02.2022

The article was received by the editors 02.17.2022