

## ОСОБЛИВОСТІ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ГЕРБІЦИДІВ КЛАСУ ІНГІБІТОРІВ 4-ГІДРОКСИФЕНІЛПІРУВАТДІОКСИГЕНАЗИ НА ОРГАНІЗМ ТЕПЛОКРОВНИХ ТВАРИН ТА ЛЮДИНИ

А.М. Антоненко<sup>1</sup>, кандидат мед. наук, М.М. Коршун<sup>1</sup>, доктор мед. наук, Д.С. Мілохов<sup>2</sup>,

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Інститут гігієни та екології;

<sup>2</sup>Київський національний університет імені Тараса Шевченка, хімічний факультет, м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** Встановлено, що основним в механізмі дії інгібіторів 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази є розвиток тирозинемії та зміна рівня тиреоїдних гормонів в результаті індукції ферментів печінки. Виявлено, що основними органами-мішенями за їхньої дії є очі, печінка та щитовидна залоза. Доведено, що найбільш адекватною моделлю для екстраполяції на людину ефектів, викликаних тирозинемією, є миші в зв'язку з тим, що активність їхньої тирозинамінотрансферази аналогічна такій у людини.

**Ключові слова:** гербіциди, тирозинемія, тирозинамінотрансфераза, 4-гідроксифенілпіруватдіоксигеназа, органи-мішені, помутніння рогівки.

**Актуальність.** Як свідчить практика, Азабур'яненість земель України залишається на високому рівні, внаслідок чого товаровиробники у сприятливі для бур'янів роки не добирають 20–60 % врожаю. На сьогодні можливості боротьби з шкідливими рослинами розширились за рахунок хімічного методу [1, 2]. Однак тривале та інтенсивне застосування хімічних засобів захисту рослин у сільськогосподарській практиці призводить до розвитку резистентності до дії пестицидів певного хімічного класу [3, 4]. Тому останнім часом все частіше з'являються нові класи пестицидів, в тому числі й гербіцидів.

Одним з таких перспективних класів гербіцидів є інгібітори ферменту 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4-ГФПД), які є ефективними проти бур'янів, резистентних до триазинових сполук та інгібіторів ацетолаттасинтези [5–7]. Механізм їхньої дії на рослину пов'язаний з блокуванням фотосинтезу, але фахівців у галузі профілактичної медицини більше цікавить вплив на організм людини, який пов'язаний зі зміною рівня тиреоїдних гормонів та зобогенним ефектом [8, 9]. Актуальність нашого дослідження підтверджує і спільна доповідь ВООЗ та ООН 19 лютого 2013 року в Женеві, присвячена аналізу результатів досліджень з вивчення питань негативного впливу на здоров'я людей так званих ендокринних дизрапторів [10].

**Метою** роботи є експертно-аналітичне дослідження механізмів дії нового класу гербіцидів – інгібіторів 4-ГФПД для оцінки їхньої небезпечності для людини та попередження гострих, хронічних отруєнь та віддалених наслідків впливу, що є обов'язковою передумовою впровадження в сільськогосподарську практику препаратів на їхній основі.

**Матеріали та методи.** До відносно молодого класу гербіцидів інгібіторів 4-ГФПД належать 12 сполук, які представляють 4 хімічні класи: бензоїлциклогександіони або трикетони, бензоїлпіразоли, оксазоли та 2 некласифіковані діючі речовини, які ми умовно віднесли до біциклооктенонів (табл. 1). Препарати на основі трьох з них (ізоксафлютолу, топрамезону та мезотріону) зареєстровані та широко використовуються в Україні для захисту посівів зернових [11]. Джерелами інформації були дані Агенції з охорони навколишнього середовища США (EPA US), Європейської агенції з безпеки продуктів харчування (EFSA), інтернет-сайти, наукові статті за темою роботи. Оцінка небезпечності досліджуваних гербіцидів здійснена згідно з чинною в Україні гігієнічною класифікацією пестицидів за ступенем небезпечності (ДСанПіН 8.8.1.002-98) [12]. Розбіжності в резистентності тварин різних видів до дії досліджуваних гербіцидів – інгібіторів 4-ГФПД в субхронічних та хронічних дослідах оцінювали за коефіцієнтом видової чутливості (КВЧ), який визначали за співвідношенням NOAEL для більш стійких до NOAEL для чутливих видів тварин.

**Результати та обговорення.** Інформація інтернет-сайтів та літературних джерел щодо середніх смертельних доз (ЛД<sub>50</sub>) та концентрацій (ЛК<sub>50</sub>) досліджуваних гербіцидів при одnorазовому введенні в шлунок (ЛД<sub>50</sub> per os), нанесенні на шкіру (ЛД<sub>50</sub> per cut) та інгаляційному надходженні (ЛК<sub>50</sub> inhal) в організм щурів [13–16] узагальнена в табл. 1. Згідно з гігієнічною класифікацією пестицидів [12] усі досліджувані гербіциди за параметрами гострої пероральної та перкутанної токсичності віднесені нами до 4 класу небезпечності (мало небезпечні). Більшість з них за інгаляційною

## Загальна інформація про діючі речовини та їх основні токсикометричні параметри [13-16]

Хімічний клас	Назва торгова / ІЮПАК	Хімічна формула	LD <sub>50</sub> per os, мг/кг	LD <sub>50</sub> per cut, мг/кг	LK <sub>50</sub> inhal, мг/дм <sup>3</sup>	ADI/Rfd, мг/кг
Бензоїл-циклогександіони або трикетони	Мезотріон / 2-(4-мезил-2-нітробензоїл)циклогексан-1,3-діон	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>7</sub> S	> 5000	> 2000	4,75	0,01
	Сулкотріон / 2-(2-хлор-4-мезилбензоїл)циклогексан-1,3-діон	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> ClO <sub>5</sub> S	> 5000	> 4000	>1,63	0,0004
	Тефурилтріон / 2-(2-хлор-4-мезил-3-[(RS)-тетрагідро-2-фурилметоксиметил]бензоїл)циклогексан-1,3-діон	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> ClO <sub>7</sub> S	—	—	—	—
	Темботріон / 2-(2-хлор-4-мезил-3-[(2,2,2-трифторетокси)метил]бензоїл)циклогексан-1,3-діон	C <sub>17</sub> H <sub>16</sub> ClF <sub>3</sub> O <sub>6</sub> S	> 2500	> 2000	>4,58	0,01 / 0,01
Бензоїл-піразоли	Бензофенап / 2-[4-(2,4-дихлорм-толуол)-1,3-диметилпіразол-5-ілоксі]-4'-метилацетофенон	C <sub>22</sub> H <sub>20</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	> 15000	> 5000	1,93	0,0015
	Пірасульфотол / (5-гідрокси-1,3-диметилпіразол-4-іл)(a,a,а-трифтор-2-мезил-р-толїл)метанон	C <sub>14</sub> H <sub>13</sub> F <sub>3</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	> 2000	> 2000	5,03	0,01 / 0,2
	Піразоксифен / 2-[4-(2,4-дихлорбензоїл)-1,3-диметилпіразол-5-ілоксі]ацетофенон	C <sub>20</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	>5000	—	0,28	—
	Піразолінат / 4-(2,4-дихлорбензоїл)-1,3-диметилпіразол-5-іл толуол-4-сульфонат	C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> Cl <sub>2</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> S	9550	>5000	2,5	0,006*
	Топрамезон / [3-(4,5-дигідро-1,2-оксазол-3-іл)-4-мезил-о-толїл](5-гідрокси-1-метилпіразол-4-іл)метанон	C <sub>16</sub> H <sub>17</sub> N <sub>3</sub> O <sub>5</sub> S	> 2000	> 2000	>5,4	0,0008 / 0,001
Оксазоли	Ізоксафлютол / (5-циклопропіл-1,2-оксазол-4-іл)(a,a,а-трифтор-2-мезил-р-толїл)метанон	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>4</sub> S	> 5000	> 2000	5,23	0,02
Не класифіковані або біциклооктенони	Бензобіциклон / 3-(2-хлор-4-мезилбензоїл)-2-фенілтіобіцикло [3.2.1]окт-2-ен-4-он	C <sub>22</sub> H <sub>19</sub> ClO <sub>4</sub> S <sub>2</sub>	> 5000	> 2000	2,72	—
	Біциклопірон / 4-гідрокси-3-{2-[(2-метоксиетокси)метил]-6-(трифторметил)-3-піриділкарбоніл}біцикло[3.2.1]окт-3-ен-2-он	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> F <sub>3</sub> NO <sub>5</sub>	980	—	—	—

Примітка. \* - величина ADI встановлена в Японії/

токсичністю є помірно небезпечними або небезпечними (2 або 3 клас), і лише піразоксифен є надзвичайно небезпечним (1 клас). За класифікацією EPA US бензофенап відноситься до 4 класу небезпечності, ізоксафлютол, темботріон, топрамезон – до 3 класу; за класифікацією ВООЗ ізоксафлютол, сулкотріон, темботріон, топрамезон – до 3 класу, піразок-

сифен – до 2 класу небезпечності. Також слід відзначити, що пірасульфотол, сулкотріон, темботріон подразнюють слизові оболонки, а бензофенап, мезотріон, топрамезон – слизові оболонки та шкіру [13, 16].

Було встановлено, що в субхронічних та хронічних дослідках величини підпорогових доз для самців та самок шурів практично не відріз-

няються. Однак ступінь вираженості та спектр симптомів у самців набагато більший, що підтверджує їхню більшу чутливість до негативного впливу інгібіторів 4-ГФПД. Зокрема, зміна більшості досліджуваних показників у самок відбувається на рівнях доз, що на 1-2 порядки вищі, ніж у самців. Окремі токсикологічно значимі ефекти у самок взагалі відсутні [17, 18].

Також у субхронічних та хронічних експериментах було встановлено, що основними органами-мішенями при дії інгібіторів 4-ГФПД є печінка (гепатоцелюлярна гіпертрофія у щурів та мишей), щитовидна залоза (фолікулярно-клітинна гіпертрофія у щурів та собак), очі (помутніння рогівки та хронічний кератит у щурів) [17, 18].

Активність інгібіторів 4-ГФПД зумовлена наявністю в структурі молекули хелатуючого дикетонного фрагменту та арильного замісника (табл.2, 3). Активний центр ферменту 4-ГФПД сформований двома гістидиновими та глутаміновим залишками амінокислот, що утримують каталітичний катіон феруму (II). Також у складі активного центру ферменту наявні два залишки фенілаланіну, які відповідають за гідрофобні взаємодії. Інгібітори 4-ГФПД зв'язуються з ферментом шляхом взаємодії хелатуючого дикетонного фрагменту з катіоном феруму. Водночас арильний замісник інгібітору взаємодіє з двома залишками фенілаланіну. Варіація радикалів в арильному заміснику обумовлює особливості фізико-хімічних параметрів інгібіторів. Варто зазначити, що у рідких біосередовищах хелатуючий фрагмент інгібітора існує у таутамерних формах дикетону та кетенолу.

Спільною структурною ознакою для інгібіторів 4-ГФПД є арильний фрагмент у складі 2,4- та 2,3,4-заміщеної бензоїльної групи. Структурна відмінність полягає у різному способі формування хелатуючого фрагменту при сполученні заміщеної бензоїльної групи з циклогександіоновим кільцем (бензоїлциклогександіони), або гетероциклом (бензоїлпіразоли та оксазоли), або біциклооктеновою групою (бензобіциклон). Біциклопірон подібно до бензобіциклону містить біциклооктенову групу, що сполучена з гетероароїльною групою (табл. 2, 3).

Слід відзначити, що піразоксифен та піразолінат володіють менш вираженою здатністю до пригнічення активності 4-ГФПД. Більш вираженим цей ефект стає при їхньому перетворенні у воді чи рослинах у метаболіт 4-(2,4-дихлорбензоїл)-1,3-диметил-5-гідроксипіразол шляхом гідролізу зміщеної 5-гідроксипіразольної групи ( $O-R^5 \rightarrow O-H$ ) [19]. Зазначений метаболіт містить хелатуючий фрагмент, який більш ефективно зв'язується з активним центром ферменту, тим самим блокуючи його. Ймовірно, подібна тенденція притаманна для бензофенапу, який має заміщену 5-гідроксипіразольну групу. Активність ізоксафлютолу також пов'язана з його метаболітом – відповідним дикетонітрилом, що утворюється при розкритті оксазольного гетероциклу *in vivo* [20].

У результаті аналізу даних субхронічних та хронічних дослідів було встановлено, що токсичність мезотріону, топрамезону, ізоксафлютолу, пірасульфотолу, сулкотріону та темботріону при багаторазовому надходженні в організм залежить від виду тварин: найчутливіши-

Таблиця 2

Хімічна структура бензоїлциклогександіонів та бензоїлпіразолів

Хімічний клас	Структурна формула	Речовина	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>
Бензоїлциклогександіони (трикетони)		Мезотріон	NO <sub>2</sub>	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—	—
		Сулкотріон	Cl	H	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—	—
		Тефурилтріон	Cl		SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—	—
		Тефурилтріон	Cl		SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	—	—
Бензоїлпіразоли		Бензофенап	Cl	CH <sub>3</sub>	Cl	CH <sub>3</sub>	
		Піразоксифен	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	
		Піразолінат	Cl	H	Cl	CH <sub>3</sub>	
		Пірасульфотол	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	H
		Топрамезон	CH <sub>3</sub>		SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	H

Хімічна структура оксазолів та біциклооктенонів

Хімічний клас	Структурна формула	Речовина	R <sup>1</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>6</sup>	X
Оксазоли		Ізоксафлютол	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CF <sup>3</sup>	—	—
Не класифіковані (біциклооктенони)		Бензобіциклон	Cl	SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	SPh	CH
		Біциклопірон	CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OCH <sub>3</sub>	CF <sup>3</sup>		

ми є щури, за ними йдуть миші та/або собаки. [9, 17, 18]. Так, розрахований за токсичним впливом у субхронічному експерименті коефіцієнт видової чутливості (КВЧ) мезотрону становить для щурів самців – 800,0, самиць – 266,7; мишей самців – 16,7, самиць – 1,8 порівняно з найбільш резистентним видом – собаками [21]; КВЧ топрамезону становить для щурів самців – 2080,9, самиць – 162,4; собак самців – 12,6, самиць – 2,0 порівняно з найбільш резистентним видом – мишами [22]. За результатами хронічного експерименту КВЧ топрамезону складає для щурів самців – 47,5, самиць – 52,0; собак самців – 6,6, самиць – 1,7 порівняно з мишами [22]. Нами на підставі даних інформаційних джерел щодо NOAEL в субхронічних та хронічних експериментах (табл. 4) розраховані КВЧ ще 4 досліджуваних гербіцидів (табл. 5), найбільш чутливим видом до дії яких є щури.

Виражена видова чутливість тварин до дії речовин класу інгібіторів 4-ГФПД пов'язана з механізмом їх впливу та особливостями обміну

тирозины у різних видів ссавців [9, 15, 18, 23]. Вираженість тирозинемії, спровокованої інгібіторами 4-ГФПД, залежить від активності тирозинамінотрансферази (ТАТ), активність якої у мишей в 3–5 разів вища, а рівень тирозинемії нижчий, ніж у щурів (табл. 6).

Саме тому миші більш резистентні до дії інгібіторів 4-ГФПД і прояви тирозин-індукованої токсичності у них значно менші. Крім того, більша резистентність самок до дії інгібіторів 4-ГФПД, особливо щодо тирозин-індукованих проявів, може бути зумовлена вищою (у щурів – майже в 2 рази, у мишей – на 35 %), порівняно з самцями, активністю ТАТ (табл. 6).

Всього існує три шляхи метаболізму тирозину в організмі ссавців: 1) в печінці – перетворення його на 4-гідроксифенілпіруват (4-ГФП) за участю ТАТ, з наступним декарбоксилуванням до гомогентизату, що потім перетворюється на ацетилацетат та фумарат; 2) в нервовій тканині – перетворення за допомогою тирозингідроксилази на 3,4-дигідроксифеніланін (ДОФА) та перетворення на допамін за участю

Таблиця 4

Значення NOAEL досліджуваних гербіцидів – інгібіторів 4-ГФПД [8, 13, 15-18]

Назва речовини	Значення NOAEL (мг/кг) залежно від тривалості експерименту та виду тварин					
	Субхронічний експеримент			Хронічний експеримент		
	90 днів			24 місяці, щури	18 місяців, миші	12 місяців, собаки
	щури	миші	собаки			
Ізоксафлютол	3	—	1000	2	♂ 3,2 ♀ 4,0	♂ 44,81 ♀ 45,33
Пірасульфотол	♂ 66 ♀ 2,32	♂ 259 ♀ 326	♂ 40 ♀ 33	♂ 1,0 ♀ 1,4	♂ 13,6 ♀ 16,7 (LOAEL)	♂ 7 ♀ 33
Сулкотріон	3,3	—	40	0,04 (LOAEL)	♂ 332 ♀ 5,2	50
Темботріон	♂ 0,09 ♀ 0,07	♂ 64,0 ♀ 75,6	♂ 26,7 ♀ 28,5	0,04	♂ 4 ♀ 5 (LOAEL)	♀ 10,2 (NOAEL) ♂ 2,5 ♀ 41,6 (LOAEL)

## Варіабельність видової чутливості тварин до впливу досліджуваних гербіцидів – інгібіторів 4-ГФПД

Назва речовини	Види тварин	КВЧ залежно від тривалості експерименту та статі тварин			
		субхронічний дослід		хронічний дослід	
		самці	самки	самці	самки
Ізоксафлютол	Миші/шури	—	—	1,6	2,0
	Собаки/шури	333,3		22,1	22,7
	Собаки/миші	—		14	11,3
Пірасульфотол	Миші/шури	3,9	140,5	13,6 <sup>2</sup>	11,9 <sup>2</sup>
	Собаки/шури	0,6	13,1	7,0	23,6
	Миші/собаки	6,5	9,9	1,9 <sup>2</sup>	2,0 <sup>2</sup>
Сулкотріон	Миші/шури	—	—	8300,0 <sup>3</sup>	130,0 <sup>3</sup>
	Собаки/шури	12,1		1250,0 <sup>3</sup>	
	Миші/собаки			6,6	9,6
Темботріон	Миші/шури	711,1	1080	100,0 <sup>2</sup>	125,0 <sup>2</sup>
	Собаки/шури	296,7	407,1	—	255,0
	Миші/собаки	2,4	2,7	62,5 <sup>1</sup>	1040,0 <sup>1</sup>
	Миші/собаки	2,4	2,7	1,6 <sup>1,2</sup>	0,1 <sup>1,2</sup>

Примітки: 1 – для собак в хронічному досліді обґрунтовано величину LOAEL;  
 2 – для мишей в хронічному досліді обґрунтовано величину LOAEL;  
 3 – для шурів в хронічному досліді обґрунтовано величину LOAEL.

Таблиця 6

## Активність ферментів та максимальна концентрація тирозину в плазмі крові [18]

Вид	Стать	Базальна активність ферменту, мкг кисню/хв/мг білку		Максимальна концентрація тирозину, нмоль/мл
		4-ГФПД	ТАТ	
Шури	♂	0,27	1,7	3000
	♀	2,4	3,4	1500
Миші	♂	0,07	7,8	800
	♀	0,15	10,5	800
Людина	♂, ♀	—	4,5-7,3	800-1200

ДОФА-декарбоксилази, утворення норадреналіну та адреналіну; 3) в меланоцитах із ДОФА утворюється допахінон, який спонтанно перетворюється на меланін [24]. Досліджуваний клас пестицидів впливає саме на перший шлях метаболізму тирозину. Механізм дії інгібіторів 4-ГФПД та можливі шляхи розвитку тирозинемії наведено на рис. 1.

При пригніченні дії 4-ГФПД, ТАТ стає основним ферментом, що каталізує перетворення тирозину. Однак у шурів, особливо сам-

ців, активність цього ферменту недостатня для підтримання такого рівня тирозину, який був би нижчим за токсичний та виникнення тирозинемії. ТАТ перший та дозозалежний фермент в каскаді перетворення тирозину в 4-ГФП, який потім за допомогою 4-ГФПД перетворюється на гомогентизинову кислоту. Якщо цей шлях метаболізму обмежено в зв'язку із пригніченням активності 4-ГФПД, його субстрат 4-ГФП виводиться напряму із сечею або перетворюється на інші фенольні кислоти

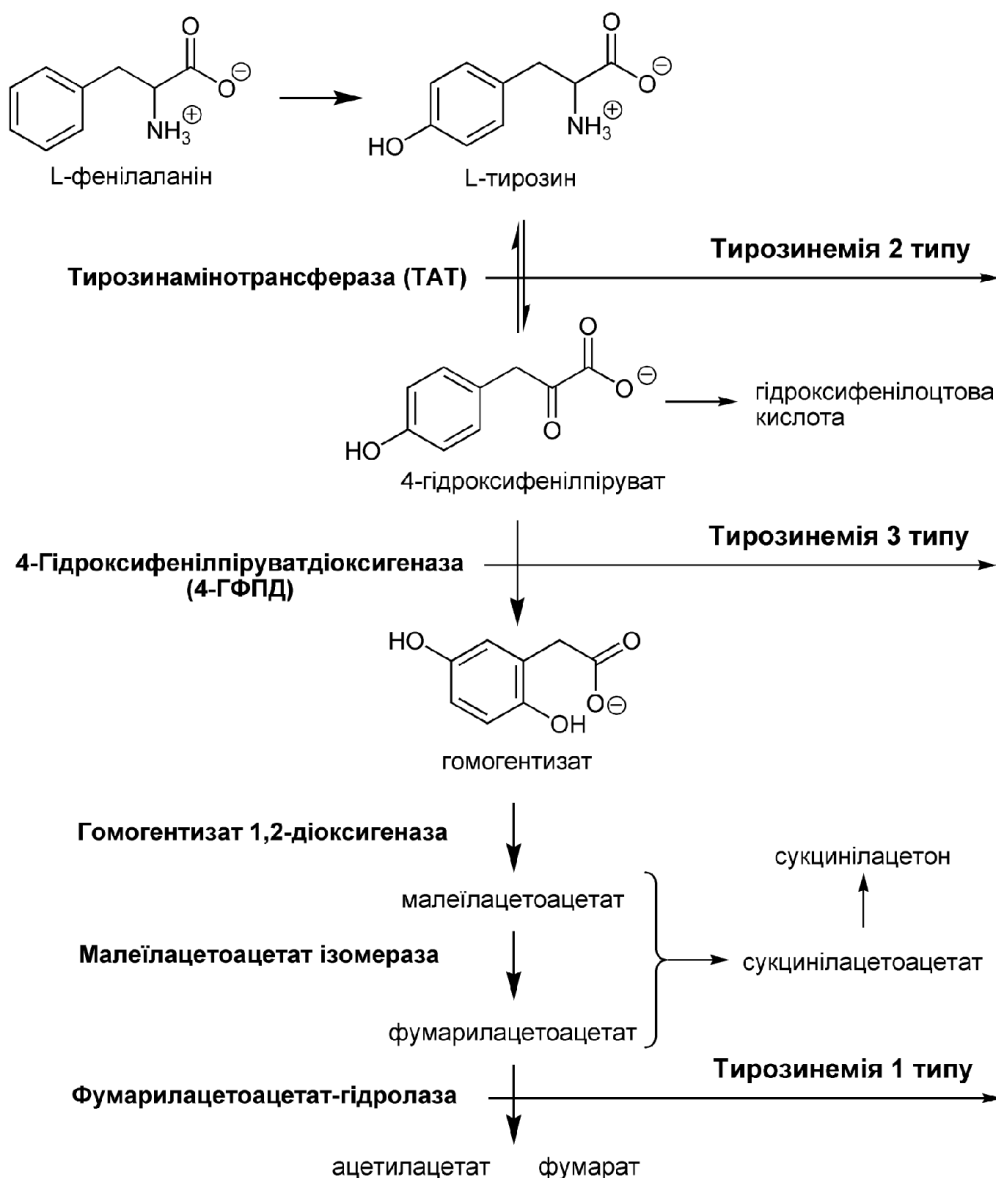


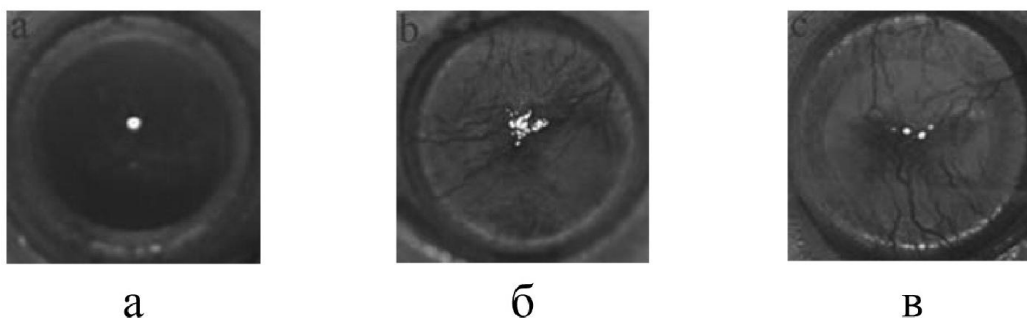
Рис. 1. Механізм дії інгібіторів 4-ГФПД та можливі шляхи розвитку тирозинемії.

(наприклад, *p*-гідроксифенілоцтова кислота) перед виведенням із сечею. Так як реакція за участі ТАТ зворотна, то 4-ГФП може перетворитись знову на тирозин. Виражена тирозинемія у щурів призводить до виникнення так званих критичних ефектів – пошкодження очей (рис. 2).

На противагу, у мишей пригнічення 4-ГФПД проявляється значно менше у зв'язку із вищою базальною активністю ТАТ та відповідно набагато меншою тирозинемією, яка не призводить до появи критичних ефектів. Активність ТАТ у мишей та людей знаходиться на одному рівні та є набагато вищою, ніж у щурів, що свідчить про те, що у людей не виникне такої значної тирозинемії, як у щурів. Крім того, у щурів – самців тирозинемія більш виражена (3000 нмоль/мл), ніж у самок (1500

нмоль/мл). У мишей, слід зазначити, тирозинемія досягає лише 800 нмоль/мл, але навіть за таких показників критичні зміни в очах цих тварин не виникають. В експериментах на щурах та мишах було встановлено, що пороговий рівень тирозинемії для появи змін в очах – 1000 нмоль/мл [18, 25].

Описаний механізм розвитку характерний для тирозинемії ІІІ типу. Цей тип тирозинемії (внаслідок нестачі 4-ГФПД) дуже рідко реєструється серед людей і лише у новонароджених, переважно недоношених, як перехідний неонатальний розлад нез'ясованої етіології. При цьому у пацієнтів спостерігали патологію нервової системи, незначну затримку розумового розвитку, але спеціальні дослідження виявили залежності між рівнем тирозинемії та клінічними симптомами. Крім того, патології



**Рис. 2.** Зміни ока щурів під дією інгібіторів 4-ГФПД:  
 а – нормальне очне дно контрольної тварини;  
 б, в – зміни ока піддослідних щурів.

нервової системи не було виявлено в експериментах з вивчення репродуктивної та ембріотоксичності на щурах [26].

У людей описані три типи тирозинемії. Найбільш виражена тирозинемія притаманна рідкісному вродженому метаболічному розладу, який розвивається в результаті дефіциту ТАТ. Це – тирозинемія II типу або синдром Ріхнера-Ханхарта (окулокутанний або шкірно-очний синдром), який спадкується за автосомно-рецесивним типом. Нестача ТАТ веде до підвищення рівня тирозину в крові до 3300 нмоль/л, кристалізації нагромадженого тирозину в епідермісі (у вигляді болісних долонно-стопних гіперкератозів) та рогівці (у вигляді герпетичних виразок) часто із затримкою розумового розвитку. У пацієнтів з таким відхиленням дуже низький кліренс тирозину, а дієта з виключенням надходження в організм тирозину та фенілаланіну дозволяє знизити рівень тирозину в крові нижче 800 нмоль/л (поріг, при якому пошкодження очей мають зворотній розвиток) [27].

Тирозинемія I типу (гепаторенальна тирозинемія) – інша спадкова смертельна хвороба, яка виникає внаслідок дефіциту ферменту фумарилацетоацетат-гідролази, що також є автосомно-рецесивною ознакою. Порушення катаболізму тирозину на даному етапі веде до накопичення малеїлацетоацетату, фумарилацетоацетату та їхніх метаболітів, які в свою чергу призводять до ураження печінки (печінкова недостатність, цироз) та нирок (дисфункція ниркових каналців з розвитком гіпофосфатемічного рахіту, інколи – ниркова недостатність). Лікування безтирозиною та безфенілаланіною дієтами не запобігає фатальному результату. На сьогодні єдиним дієвим методом лікування залишається трансплантація печінки. Однак застосування 2-(2-нітро-4-трифторметилбензоїл)циклогексан-1-3-діону (НТБЦ), який фактично є хімічним аналогом мезотріону, запобігає появі гепато- та нефро-

токсичних метаболітів шляхом незворотного пригнічення активності 4-ГФПД. Для прикладу, 200 дітей з тирозинемією вказаного типу одержували НТБЦ до зниження активності 4-ГФПД до мінімальної. При цьому концентрація тирозину в крові була нижчою за 800 нмоль/мл, а пошкодження очей виникли лише в 5 випадках, що не визнали доказом їх зв'язку із застосуванням НТБЦ. У той же час у 10 здорових дорослих чоловіків–волонтерів при прийомі НТБЦ у дозі 1 мг/кг пригнічення активності 4-ГФПД було повним, а рівень тирозинемії досягав 1200 нмоль/мл з наступним зниженням до 800 нмоль/мл. Такий рівень тирозину в крові тримався протягом 2 тижнів, до прийому наступної дози НТБЦ. У жодного з чоловіків не було ознак чи симптомів токсичного впливу речовини [18, 25].

Для підтвердження того, що у людини при дії інгібіторів 4-ГФПД не виникне значної тирозинемії (вона не досягне порогового значення 800 нмоль/мл), слід детальніше зупинитись на дослідях на людях–добровольцях з вивчення впливу на обмін тирозину мезотріону та сулкотріону, як найбільш типових та тривало використовуваних речовин [18, 25]. Так, на волонтерах вивчали вплив мезотріону при однократному пероральному введенні його в дозі 0,1; 1,5 та 4,0 мг/кг. Було виявлено пік тирозинемії впродовж 12 годин після вживання. При отриманні дози 4,0 мг/кг максимальна концентрація тирозину становила 300 нмоль/мл (збільшення відносно вихідного рівня майже в 6 разів), однак за 48 годин вона повернулася до вихідної. Більша частина введеного мезотріону дуже швидко виводилась із сечею [18].

Аналогічні дослідження були проведені із сулкотріоном [25]. Всього було відібрано 145 зразків крові від експонованих та контрольних людей–добровольців. Концентрація тирозину в крові експонованих осіб становила  $94,14 \pm 19,67$  нмоль/мл для чоловіків (всього 37

осіб) та  $98,85 \pm 21,66$  нмоль/мл для жінок (31). У контрольній же групі цей показник становив  $97,60 \pm 16,27$  та  $100,2 \pm 18,40$  нмоль/мл для чоловіків (35) та жінок (35), відповідно. У персоналу лабораторії, що контактував із сулкотріоном, концентрація тирозину в крові становила  $82,02 \pm 23,26$  нмоль/мл (7 чоловіків та жінок); у тих, хто не контактував, —  $90,36 \pm 19,27$  нмоль/мл (10 чоловіків та жінок) [25]. Тобто було встановлено, що сулкотріон не призводить до значного підвищення рівня тирозину в крові людей, хоча у тварин при його впливі спостерігається значна тирозинемія.

Ще одним підтвердження більшої резистентності організму людини до дії інгібіторів 4-ГФПД є інформація про отруєння сулкотріоном двох чоловіків, 30 та 37 років, які прийняли сулкотрін з метою самогубства [28]. Єдиним симптомом отруєння, крім підвищення концентрації сулкотріону в крові, було блювання. Лише у одного із чоловіків була виявлена тирозинемія, яка однак не супроводжувалась виникненням будь-яких патологічних симпто-

мів з боку очей. У іншого пацієнта було виявлено гіпотонію та транзиторне порушення функції нирок; порушення з боку очей також були відсутні. Обидва випадки закінчилися сприятливо, чоловіки вижили.

Наведені аргументи дозволяють зробити висновок, що екстраполяція на людей тирозинемії, викликані інгібіторами 4-ГФПД у щурів, не є виправданою. Так, в усіх наведених публікаціях визнано, що саме миші є більш адекватною моделлю для вивчення токсичних ефектів, спричинених тирозинемією, оскільки активність їх ТАТ аналогічна такої у людини. Щури ж, навпаки, не є прийнятною моделлю через низьку активність їх ТАТ. Та незважаючи на дуже малу ймовірність виникнення у людей патологічних змін, викликаних тирозинемією, зокрема пошкодження очей, новий клас гербіцидів інгібіторів 4-ГФПД потребує детального вивчення та нормування його застосування в сільському господарстві України.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Тараненко С.В. Ефективність використання бакових сумішей гербіцидів та мінеральних добрив на посівах озимої пшениці / С.В. Тараненко // Вісник Полтавської державної аграрної академії. — 2007. — № 1. — С. 126–130.
2. Экологическая оценка безопасного применения гербицидов [Електронний ресурс]: М.А. Больбух. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.e-lib.gusu.ru/vmu/archive/2008/01/4.pdf>. — Назва з екрану.
3. Гігієнічна оцінка умов праці при застосуванні бакових сумішей пестицидів в овочівництві / В.Ф. Москаленко, І.М. Пельо, С.Т. Омельчук [та ін.] // Довкілля та здоров'я. — 2013. — № 3 (36). — С. 9–19.
4. World of Herbicides Poster [Електронний ресурс]: HRAC Herbicide Resistance Action Committee. — Режим доступу: <http://www.hracglobal.com>. — Назва з екрану.
5. Mesotrione — a new herbicide and mode of action: Russel R. Hahn, Paul J. Stachowski [Електронний ресурс]: Department of Crop and Soil Sciences, Cornell University. — Електронні дані. — Режим доступу: [http://css.cals.cornell.edu/wextension/cropping-up-archive/wcu\\_vol12n06-2002a1mesotrione.pdf](http://css.cals.cornell.edu/wextension/cropping-up-archive/wcu_vol12n06-2002a1mesotrione.pdf). — Назва з екрану.
6. 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.
7. Congling Wu. Isoxaflutole treatment leads to reversible tissue bleaching and allows for more effective detection of GFP in transgenic soybean tissues / Wu Congling, J.P. Chiera, P.P. Ling // In vitro cellular and developmental biology — Plant. — 2008. — № 6, Vol. 44. — P. 540–547.
8. Discovery and development of new herbicide benzobicyclon / Komatsubara Ken-Ichi [at al.] // Journal of Pesticide Science. — 2009. — Vol. 34. — P. 113–122.
9. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tembotrione // European food safety authority (EFSA), 2013.
10. State of the Science of Endocrine Disrupting chemicals. — 2013. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>. — Назва з екрану.
11. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні. — Офіційне видання. — Київ: Юнівест Медіа, 2012. — 832 с.
12. 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.
13. Каталог пестицидов: [Електронний ресурс]: PPDB. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.rupest.ru>. — Назва з екрану.
14. Пиразолат, пиразолинат: Пестициды и регуляторы роста растений [Електронний ресурс]: Национальный агропортал. Справочник АПК. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.sprav.agronationale.ru/pesticides/10885.html>. — Назва з екрану.
15. Тедурилтрион: [Електронний ресурс]. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/Reports/2429.htm>. — Назва з екрану.
16. 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.
17. Pesticide Fact Sheet [Електронний ресурс]: United States Environmental Protection Agency. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.epa.gov/oppr001/factsheets>. — Назва з екрану.
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 / European commission: Scientific committee of Plants, 18 July 2002.
19. Hiroshi Matsumoto. Mode of action of pyrazole herbicides pyrazolate and pyrazoxyfen: HPPD inhibition by common metabolite / Matsumoto Hiroshi // New discoveries in agrochemicals. — 2004. — Chapter 15. — P. 161–171.
20. Kinetics of chemical degradation of isoxaflutole: influence of the nature of aqueous buffers (alkanoic acid/sodium salt vs phosphate) / E. Beltran, H. Fenet, J. F. Cooper, C. M. Costle



- // Pest Manage. Sci. — 2001. — Vol. 57. — P. 366 — 371.
21. 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 / Ковальчук Наталія Миколаївна. — Київ, 2009. — 24 с.
  22. Антоненко А.М. Особливості токсикодинаміки та оцінка небезпечності нового оксазолового гербіциду топрамезону / А.М. Антоненко, М.М. Коршун // Науковий вісник Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. — 2011. — № 2 (33). — С. 59–66.
  23. 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.
  24. Давыдов В.В. Основы общей биохимии: учеб. пособие / В.В. Давыдов, Н.Ф. Клещев. — Харьков: НТУ “ХПИ”, 2006. — 380 с.
  25. Herbicide sulcotrione: Nanxiang Wu [Електронний ресурс]: Department of environmental health, Institute of hygiene, Zhejiang Academy of medical Sciences, China. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://cdn.intechopen.com/pdfs-wm/13217.pdf>. — Назва з екрану.
  26. Mutations in the 4-hydroxyphenylpyruvatedioxygenase gene (HPD) in patients with tyrosinemia type III / U. Rьetschi, R. Cerone [at al.] // Hum Genet. — 2000. — № 106 (6). — P. 654–662.
  27. Тирозинемия II типа [Електронний ресурс]: Медицинский журнал. — Електронні дані. — Режим доступу: <http://www.http://prizvanie.su/?p=3541>. — Назва з екрану.
  28. Triketone toxicity: a report on two cases of sulcotrione poisoning / Boels DI. [at al.] // Hum Exp Toxicol. — 2013. — № 32 (7). — P. 778 — 782.

**ОСОБЕННОСТИ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ГЕРБИЦИДОВ КЛАССА ИНГИБИТОРОВ –  
4-ГИДРОКСИФЕНИЛПИРОВАТДИОКСИГЕНАЗЫ НА ОРГАНИЗМ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ И ЛЮДЕЙ**

А.М. Антоненко, М.М. Коршун, Д.С. Милохов

**РЕЗЮМЕ.** Установлено, что основным в механизме действия ингибиторов 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназы является развитие тирозинемии и изменение уровня тиреоидных гормонов в результате индукции ферментов печени. Выявлено, что основными органами — мишенями при их действии 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:* тирозинемия, тирозинаминотрансфераза, 4-гидроксифенилпируватдиоксигеназа, органы-мишени, помутнение роговицы.

**THE PECULIARITIES OF THE MECHANISM OF ACTION OF INHIBITORS 4-OXYGENASE HERBICIDES ON  
THE ORGANISM OF WARM-BLOODED ANIMALS AND HUMANS**

Antonenko A., Korshun M., Molohov D.

**SUMMARY.** It was established that the main in mechanisms of action of 4-hydroxyphenylpyruvatedioxygenase inhibitors are tyrosinemia developing and alteration of thyroid hormone level as a result of hepatic enzymes induction. The main target organs of its 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:* tyrosinemia, tyrosine aminotransferase, 4-hydroxyphenylpyruvatedioxygenase, target organs, corneal opacity.

Надійшла до редакції 15.07.2014 р.