

3. Бережнов С. Питна вода як фактор національної безпеки // СЕС, профілактична медицина. — 2006. — № 4. — С. 8-11.

4. Гигиеническая оценка комплексного действия хлороформа питьевой воды / Т.И. Иксанова, А.Г. Малышева, Е.Г. Растьянников и др. // Гигиена и санитария. — 2006. — № 2. — С. 8-11.

5. Галогенсодержащие соединения в питьевой воде как фактор риска формирования онкологической заболеваемости населения / А.Б. Ермаченко, В.С. Котов, И.Б. Пономарева и др. // Гігієнічна наука та практика на рубежі століть: мат. XIV з'їзду гігієністів України. — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2004, т. I. — С. 204-207.

6. Прокопов В.О., Чичковська Г.В., Поліщук О.М., Зоріна О.В. Хлороформ у питній воді як фактор канцерогенезу // Гігієна населених місць. — 2002. Вип. 39. С. 131-132.

7. Chlorination disinfection by-products and pancreatic cancer risk / M.T. Do, N.J. Birkett et al. // Environmental Health Perspectives. — 2005. — Vol. 113, № 4. — P. 418-424.

8. Черниченко І.О., Баленко Н.В., Литвиченко О.М. та ін. Канцерогенна активність хлороформу, чотирехлористого вуглецю, 1,2-дихлоретану, трихлоретилену за перорального комбінованого введення мишам // Гігієна населених місць. — 2002. Вип. 39. С. 124-130.

9. Зайцева Н.В., Долгих О.В., Нурисламова Т.В. Диагностические аспекты идентификации опасности алифатических хлорированных углеводородов для здоровья детей // Гигиена и санитария. — 2004. — № 1. — С. 66-67.

10. Димитриев Д.А., Румянцев Е.Г. Современные методы изучения загрязнения окружающей среды на иммунную систему // Гигиена и санитария. — 2002. — № 3. — С. 68-71.

11. Дослідження імунотоксичної дії потенційно небезпечних хімічних речовин при їх гігієнічній регламентації: Методичні рекомендації / Ін-т екології і токсикології ім. Л.І. Медведя МОЗ України. Розроблено: М.Г. Проданчук, П.Г. Жмілько, Д.В. Зінченко та ін. // Зб. нормативних документів з охорони здоров'я. — 2003. — № 8. — С. 149-168.

PECULIARITIES OF TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF HAZARD OF SUBSTANCES BELONGING TO TRIKETONE CLASS AND EXTRAPOLATION OF THE RESULTS OF THEIR EXPERIMENTAL RESEARCH ON ANIMALS FOR HUMAN

Kovalchuk N.N., Bardov V.G., Sasinovych L.M., Omelchuk S.T., Pelo I.M.

ОСОБЕННОСТИ ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОЙ ОЦЕНКИ ОПАСНОСТИ И ЭКСТРАПОЛЯЦИИ НА ЧЕЛОВЕКА РЕЗУЛЬТАТОВ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НА ЖИВОТНЫХ ВЕЩЕСТВ КЛАССА ТРИКЕТОНОВ



**КОВАЛЬЧУК Н.Н.,
БАРДОВ В.Г.,
САСИНОВИЧ Л.М.,
ОМЕЛЬЧУК С.Т., ПЕЛЬО І.М.**

Институт гигиены и экологии
Национального медицинского
университета
им. А.А. Богомольца,
г. Киев

УДК
613.63:331.43:615.9:547.572.3

рикетоны (бензоилциклогександионы) — новый класс химических соединений, являющихся аналогами природных фитотоксинов, полученных из декоративного растения *Callistemon citrinus* [1].

Трикетоны являются ингибиторами активности 4-гидроксибензилпируват диоксигеназы (HPPD). Этот фермент превращает парагидроксибензилпируват в гомогентизиновую кислоту, что является ключевым этапом в биосинтезе пластохинона и опосредованным в нарушении биосинтеза каротиноидов [2-5]. Такой механизм действия позволяет угнетать биотаны сорняков, стойких к воздействию гербицидов на основе ингибиторов ацетоацетатсинтетазы, триазинов и 2,4-Д [1, 5, 7]. Высокая гербицидная активность этих соединений способствовала тому, что

ОСОБЛИВОСТІ ТОКСИКОЛОГІЧНОЇ ОЦІНКИ НЕБЕЗПЕКИ ТА ЕКСТРАПОЛЯЦІЇ НА ЛЮДИНУ РЕЗУЛЬТАТІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ НА ТВАРИНАХ РЕЧОВИН КЛАСУ ТРИКЕТОНІВ

**Ковальчук Н.М., Бардов В.Г., Сасінович Л.М.,
Омельчук С.Т., Пельо І.М.**

Аналіз доступної інформації дозволив встановити наступне. Речовини нової хімічної групи — трикетони

(бензоїлциклогександіони) мають гербіцидні властивості завдяки їхній здатності інгібувати активність ферменту 4-гідроксибензилпіруват діоксигенази (HPPD), який бере участь у процесах фотосинтезу. З групи трикетонів найширше застосовується в якості гербіциду мезотріон, що належить до III класу небезпечності (помірно небезпечні). У механізмі дії мезотріону основним є пригнічення активності ферменту, який бере участь у катаболізмі тирозину — HPPD, внаслідок чого рівень тирозину у плазмі крові підвищується. Однак за достатньої активності другого фермента, що виконує аналогічну роль — тирозинамінотрансферази (TAT), тирозинемія не виникає, і токсичний ефект тирозину не проявляється. Початкова активність TAT у щурів у 3-5 разів нижча, ніж у мишей, що є причиною більш вираженої токсичності мезотріону для щурів у субхронічному та хронічному експериментах, порівняно з мишами. За цим показником людина ближче до мишей, і при оцінці небезпеки мезотріону та інших трикетонів для людини обґрунтованим є екстраполяція на людину результатів, отриманих у досліді на мишах. Це підтверджується результатами клінічних спостережень на людях.

уже в 1990 году впервые были синтезированы вещества, относящиеся к этой группе — мезотрион (химическое название: 2-(4-метил-2-нитробензоил)циклогексан-1,3-дион) и сулкотрион (химическое название: 2-(2-хлоро-4-метилбензоил)циклогексан-1,3-дион).

Особенно широко в сельскохозяйственную практику начали внедряться препараты на основе мезотриона. Широкое применение мезотриона в качестве гербицида обусловлено его высокой биологической активностью при низких нормах расхода [9, 10], полной деградацией в течение одного вегетационного сезона [11-13], умеренной опасностью для теплокровных животных и человека, быстрым выведением из организма, преимущественно в неизменном виде [8].

В то же время трикетоны (в т.ч. мезотрион) способны ингибировать активность HPPD — второго фермента в каскаде катаболизма аминокислоты тирозина в организме теплокровных [8], вследствие чего наступает повышение уровня тирозина в плазме крови — тирозинемия. Тяжесть проявления этого состояния зависит от активности тирозинаминотрансферазы (ТАТ) — первого фермента в каскаде катаболизма тирозина. Известно, что активность ТАТ значительно варьирует в зависимости от вида и пола животных. Именно это определяет характер и степень проявления токсических эффектов действия трикетонов и должно быть принято во внимание при экстраполяции результатов, полученных в экспериментах, на человека.

Сегодня гербициды на основе мезотриона начали применяться в Украине для защиты посевов кукурузы. Учитывая сложную ситуацию с уровнем тиреоидной патологии, сложившуюся на территориях, которые подверглись радиоактивному загрязнению после

аварии на ЧАЭС, а также способность трикетонов вызывать тирозинемия у отдельных видов лабораторных животных, гигиеническая регламентация безопасного применения данных соединений является весьма актуальной.

В связи с изложенным выше **целью работы** была оценка потенциальной опасности трикетонов для человека при применении препаратов на их основе для защиты посевов сельскохозяйственных культур, в т.ч. и на радиационно загрязненных территориях.

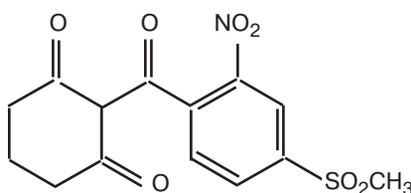
Результаты исследований. В работе приведены результаты исследования наиболее используемого сегодня представителя трикетонов — мезотриона.

Химическое название:

IUPAC, CA: 2-(4-метил-2-нитробензоил)-1,3-циклогександион.

CAS №: 104206-82-8.

Структурная формула:



Эмпирическая формула:
 $C_{14}H_{13}NO_7S$.

Относительная молекулярная масса: 339,3.

Содержание действующего вещества в техническом продукте — 92%.

Технический продукт представляет собой пасту от кремового до светлокорицевого цвета, без запаха. Плотность: 1,46 г/см³. Температура плавления: 165,3°C. Давление паров: $<5,7 \times 10^{-6}$ Па (20°C) [14].

В результате исследования в объеме первичной токсикологической оценки установлено, что параметры острой пероральной токсичности мезотриона для крыс и мышей схожи.

В соответствии с ДСанПіН 8.8.1.002-98 [15] по лимитирующему критерию вредности —

ингаляционной токсичности — мезотрион относится к веществам III класса опасности. Кожу и слизистые оболочки раздражает слабо. Не аллерген.

В субхроническом и хроническом экспериментах выявлена значительная разница в проявлении токсического эффекта в зависимости от пола и вида животных (табл. 1 и 2).

Установлено, что самцы мышей, крыс и собак более чувствительны к воздействию мезотриона.

Величины NOEL вещества для самцов мышей в субхроническом и хроническом экспериментах ниже, чем для самок в 9,3 раза.

У крыс величины NOEL (недействующих доз) для самцов, установленные по различным показателям в субхроническом эксперименте, были ниже, чем для самок в 1,7-35 раз (табл. 1), в хроническом — в 12 раз (табл. 2).

NOEL для самцов и самок собак отличались в 10 раз.

Наиболее токсичен мезотрион при длительном введении крысам (табл. 3). Достоверные различия обнаружены также в проявлении эмбриотоксичности и репродуктивной токсичности исследуемого вещества у крыс и мышей.

Следует отметить, что токсическое действие мезотриона у крыс начинало проявляться при введении вещества в дозе 1 ppm и достигало максимума при 10 ppm. При дальнейшем повышении дозы вещества степень выраженности токсического эффекта не увеличивалась.

Токсическое действие вещества у мышей проявлялось в гораздо меньшей степени и только при введении высоких доз.

Выявленные различия токсического действия мезотриона на организм крыс и мышей могли быть обусловлены либо особенностями метаболизма и кинетики вещества, либо спецификой его механизма

Таблица 1

Величины NOEL мезотриона для крыс, установленные в субхроническом (90 дней) эксперименте

Показатели	NOEL	
	самцы	самки
Офтальмологические	5 ppm (0,41 мг/кг м.т.)	7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.)
Масса тела	7,5 ppm (0,63 мг/кг м.т.)	7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.)
Относительная масса печени	<2,5 ppm (<0,21 мг/кг м.т.)	7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.)
Относительная масса почек	5 ppm (0,41 мг/кг м.т.)	150 ppm (14,48 мг/кг м.т.)

PECULIARITIES OF TOXICOLOGICAL ASSESSMENT OF HAZARD OF SUBSTANCES BELONGING TO TRIKETONE CLASS AND EXTRAPOLATION OF THE RESULTS OF THEIR EXPERIMENTAL RESEARCH ON ANIMALS FOR HUMAN

Kovalchuk N.N., Bardov V.G., Sasinovych L.M., Omelchuk S.T., Pelo I.M.

Analysis of available information allows to establish the following. Substances, belonging to new chemical class — triketone, have herbicide properties. It results from their ability to inhibit the activity of the enzyme para-hydroxyphenilpyruvat dioxygenase (HPPD), which takes part in the photosynthesis processes. Mesotrione is one of the triketones widely applied as a herbicide. Mesotrione belongs to the III hazard class (moderately hazardous). The key point of the mesotrione action is inhibition of the activity of the enzyme,

which takes part in the tyrosine metabolism — HPPD. This leads to increasing of the tyrosine concentration in the blood serum. If the activity of another enzyme with similar effect — tyrosineaminotransferase (TAT) is sufficient, tyrosinemia does not occur, no toxic effect of the tyrosine is not present.

Initial TAT activity in rat is 3-5 times lower than in mice organism. This results in severe toxicity of mesotrione for rats in subchronic and chronic experiments comparing to mice. The human has similar to the mice response to the mesotrione action by this index. It is substantiated to extrapolate the results of the mice response to the mesotrione impact on human during assessment of this substance and other triketones by hazard. These data are substantiated with results of clinical trials on human.

действия у этих видов животных. Возможно, с этим связано и половое различие в чувствительности к воздействию мезотриона.

Однако анализ имеющихся данных показал, что характер кинетики и метаболизма мезотриона в организме самцов и самок крыс и мышей идентичен.

Первичным эффектом в механизме действия мезотриона в организме теплокровных животных и человека является обратимое ингибирование в печени активности фермента HPPD. Этот фермент играет значительную роль в метаболизме аминокислот в орга-

низме, в том числе тирозина.

При длительном воздействии мезотриона активность HPPD значительно угнетается, разрушение избыточного содержания тирозина осуществляется с помощью фермента TAT. В обычных условиях этот фермент превращает тирозин в гидроксифенилпируват кислоту (HPPA), которая под действием HPPD преобразуется в гомогентизиновую кислоту, деградирующую, в конечном итоге, в фумарат и соль ацетоксусной кислоты.

В случае, если этот путь нарушен вследствие угнетения активности HPPD, HPPA может ме-

таболизоваться до фенольных кислот и выводиться с мочой.

Если активность TAT недостаточна, избыток тирозина накапливается в плазме крови и при длительном ингибировании активности HPPD (что имеет место при субхроническом и хроническом воздействии мезотриона) возникает тирозинемия II типа (рис. 1).

Учитывая, что у самцов крыс активность TAT изначально низкая, длительное воздействие мезотриона приводит к тирозин-индуцированной токсичности мезотриона даже при невысоких дозах вещества.

Следствием длительной ти-

Таблица 2

Величины NOEL мезотриона для различных видов животных по общетоксическому действию, установленные в хроническом эксперименте

Мыши		Крысы		Собаки	
самцы	самки	самцы	самки	самцы	самки
50 ppm (6 мг/кг м.т.)	350 ppm (56 мг/кг м.т.)	1 ppm (0,06 мг/кг м.т.)	7,5 ppm (0,71 мг/кг м.т.)	10 мг/кг м.т.	100 мг/кг м.т.

Примечание: длительность эксперимента, проведенного на мышах и крысах, — 24 месяца, на собаках — 12 месяцев.

Таблица 3

Выраженность токсического действия мезотриона на организм крыс и мышей в зависимости от введенной дозы

	Крысы (самцы)	Крысы (самки)	Мыши (самцы)	Мыши (самки)
Уровень тирозина в плазме (нмоль/мл)	↑ 0,5 ppm	↑ 5 ppm	↑ 10 ppm	↑ 10 ppm
Масса почек	↑ 5 ppm	---	---	---
Масса печени	↑ 5 ppm	↑ 1000 ppm	---	---
Помутнение роговицы	↑ 5 ppm	↑ 100 ppm	---	---
Масса тела	---	↓ 2500 ppm	↓ 7000 ppm	↓ 7000 ppm
Активность TAT	↑ 3 ppm	↑ 10 ppm	↑ 100 ppm	↑ 100 ppm
Активность HPPD	↓ 0,5 ppm	↓ 5 ppm	↓ 1 ppm	↓ 1 ppm

Примечания: ↑ — увеличение исследуемого показателя; ↓ — снижение исследуемого показателя.

розинемии является помутнение роговой оболочки глаз, дерматит, увеличение массы печени и почек, уменьшение выживаемости потомства и др.

Когда активность HPPD начинает повышаться, уровень тирозина в плазме крови постепенно снижается. Через 24 часа концентрация тирозина в плазме находится на исходном уровне, еще до полного восстановления активности HPPD.

от начала эксперимента исследовали активность HPPD в печени и содержание тирозина в плазме крови. Значительное снижение активности HPPD и повышение уровня тирозина начинались при введении мезотриона в дозе 10 ppm, образуя затем плато, несмотря на дальнейшее повышение вводимых доз (рис. 2).

Увеличение относительной

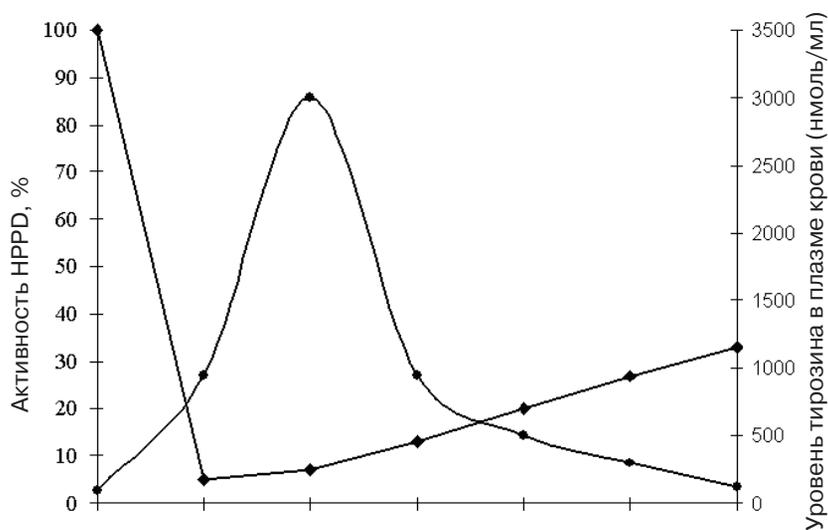
массы печени (одного из характерных показателей токсического действия мезотриона) коррелировало с уровнем в плазме крови тирозина, а не мезотриона. Максимальное изменение этого показателя отмечено в момент достижения наиболее высокого уровня тирозина в плазме крови (2500 нмоль/мл), что наблюдалось при дозе мезотриона 10 ppm, образуя затем плато, по характеру коррелирующее с уровнем тирозина.

Установлена также четкая зависимость изменения относительной массы печени (рис. 3) и почек (рис. 4) с уровнем тирозина в плазме крови крыс, получавших мезотрион в течение 90 дней.

Как видно из рисунков 3 и 4, форма кривых "доза — эффект" для относительной массы печени и почек не коррелировала с вводимыми дозами мезотриона.

Исследована также корреляция между повреждением глаз и уровнем тирозина у крыс, получавших в течение 6 недель различные трикетоны. В ходе эксперимента установлена тесная корреляция повреждения глаз и концентрации тирозина в плазме, независимо от химического строения воздей-

Обратимое ингибирование фермента HPPD в печени самцов крыс и уровень тирозина в плазме крови при приеме малых доз мезотриона



Это свидетельствует о том, что такая активность фермента достаточна для расщепления тирозина.

В то же время у самок крыс начальная активность TAT в два раза выше, чем у самцов. В связи с этим у них и токсическое проявление тирозинемии выражено в значительно меньшей степени.

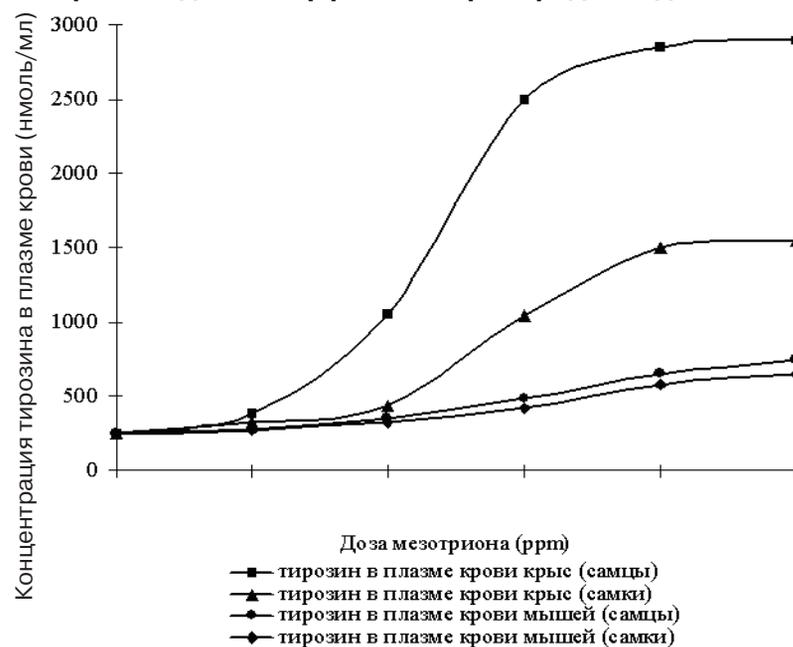
У мышей активность TAT выше, чем у крыс, в связи с чем даже при полном угнетении активности HPPD накопления тирозина в плазме крови до критического уровня не происходит и не наблюдается выраженного токсического действия.

На рис. 2 показано содержание тирозина в плазме крови животных, получавших мезотрион, в зависимости от их вида и пола.

Для выявления связи между концентрацией тирозина в плазме крови и величиной воздействующей дозы мезотриона крысам-самцам в течение 90 дней вводили вещество в дозах от 0,1 до 1000 ppm.

Спустя 24 часа, 7 и 90 дней

Мезотрион-индуцированная тирозинемия у крыс и мышей: кривые "доза — эффект" и порог вредного действия



Примечание. Постоянная концентрация порогового уровня тирозина в плазме крови:

1-1000 нмоль/мл — пороговое значение для поражения глаз;
2 — максимальная стабильная концентрация тирозина, индуцированная трикетонами, достижимая у человека (800 нмоль/мл).

ствующего вещества, вызывающего тирозинемиию. Чтобы эффект был значимым, необходимо только ингибировать активность HPPD до такого уровня, чтобы концентрация тирозина в плазме превышала 1000 нмоль/мл плазмы (пороговое значение для поражения глаз).

Установлено также, что увеличение содержания тирозина в плазме крови взрослых крыс при субхроническом и хроническом воздействии влияет на их потомство, вызывает уменьшение выживаемости плодов, увеличение частоты случаев двустороннего гидронефроза почек. Это обусловлено повышением содержания тирозина в крови самок.

Чтобы окончательно решить вопрос о механизмах повреждающего действия трикетонов,

Во втором эксперименте изучали развитие скелета у крольчат, родившихся от самок, получавших с 8 по 20 день беременности в 1-й группе — 1% тирозина в корме; во 2-й группе — 500 мг/кг мезотриона; в 3-й группе — 1% тирозина и 500 мг/кг мезотриона; 4-я группа — контроль.

Установлено, что у плодов, родившихся у самок, получавших мезотрион вместе с тирозином, были случаи нарушения скелетообразования (наличие добавочного ребра и предкаудального позвонка), замедление процессов оссификации, что свидетельствует о синергизме действия тирозина и мезотриона.

Таким образом, результаты изучения токсического действия мезотриона на тепло-

кровных животных в субхроническом и хроническом экспериментах свидетельствуют о том, что все наблюдаемые эффекты (влияние на глаза, поражение печени и почек, снижение выживаемости плодов, нарушение скелетообразования) обусловлены влиянием тирозина, а не мезотриона. Этот вывод базируется на следующих наблюдениях:

□ выраженность токсических эффектов коррелирует с уровнем в плазме крови тирозина, а не мезотриона;

□ токсичность тирозина индуцируется только тирозином при повышении вводимых доз этого вещества (без мезотриона);

□ токсическое действие мезотриона при совместном введении с тирозином усиливается.

Это объясняется, с нашей точки зрения, особенностями механизма действия мезотриона и характером метаболизма тирозина.

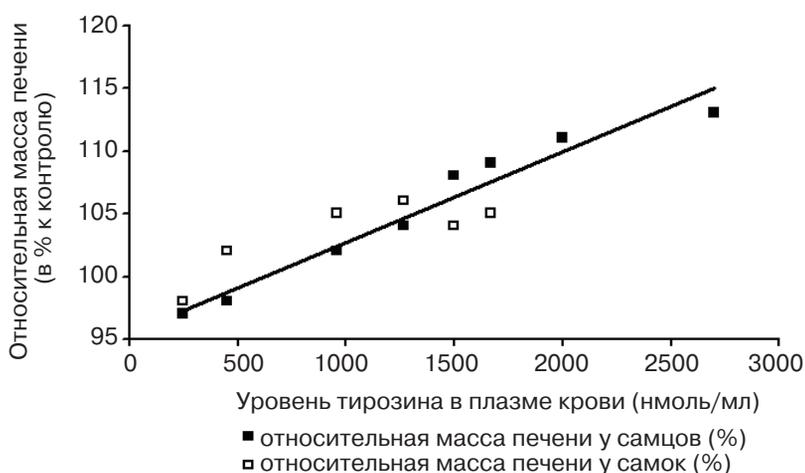
Уровень тирозина в плазме крови зависит от активности двух ферментов — HPPD и TAT.

В механизме действия мезотриона основным является угнетение активности HPPD, однако в случае достаточной активности TAT тирозин в плазме крови не накапливается и действие мезотриона не сопровождается токсическими эффектами.

В табл. 5 указаны значения активности TAT в плазме крови крыс и мышей обоих полов, а также у людей.

Из данных, приведенных в таблице, следует, что у самок

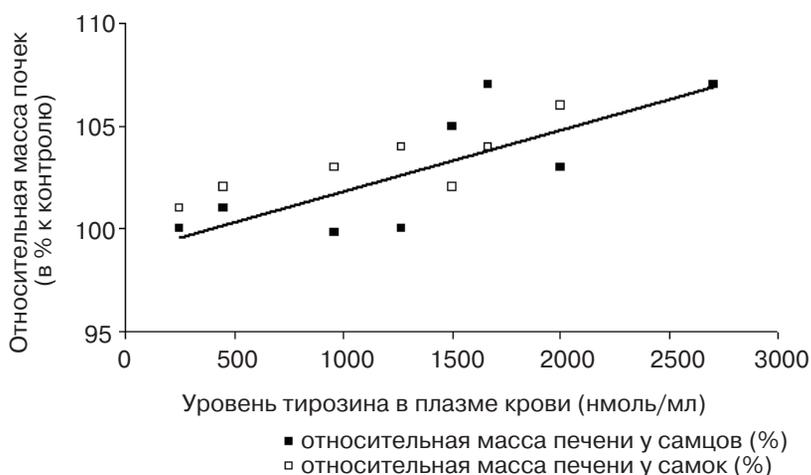
Рисунок 3
Тирозин-опосредованное увеличение относительной массы печени по типу "доза — эффект" у крыс, получавших мезотрион в течение 90 дней



были проведены дополнительные исследования способности тирозина индуцировать токсичность мезотриона. Для этого крысам вводили вещества по схеме, представленной в табл. 4.

Установлено, что тирозин в концентрации 1% и 2% в корме вызывал уменьшение количества выживших плодов. Такое же действие оказывал мезотрион в дозе 2500 ppm в корме. При совместном введении мезотриона (2500 ppm) и тирозина этот эффект усиливался и носил дозозависимый характер от концентрации тирозина, но не мезотриона. Это свидетельствует о том, что обнаруженный эффект обусловлен влиянием тирозина.

Рисунок 4
Тирозин-опосредованное увеличение относительной массы почек по типу "доза — эффект" у крыс, получавших мезотрион в течение 90 дней



мышей и крыс активность фермента ниже, чем у самок. В значительной степени также выражены видовые различия. У крыс активность ТАТ значительно ниже, чем у мышей: у самцов примерно в 4,6, раз, у самок — в 3,2 раза

Разница в активности ТАТ как раз и является причиной более выраженной токсичности мезотриона для крыс (особенно самцов) по сравнению с мышами.

Сравнивая активность ТАТ [16] в плазме крови человека, крыс и мышей, можно отметить, что человек по этому показателю ближе к мышам, и при оценке опасности мезотриона для человека наиболее обоснованной является экстраполяция результатов исследований, полученных на мышах.

Это подтверждается и результатами клинических наблюдений на людях [16].

В первом исследовании мужчины-волонтеры (3 группы по 6 человек) получали однократно пер ос мезотрион в дозах 0,1; 0,5 и 4,0 мг/кг м.т. Незначительное повышение уровня тирозина в крови было отмечено у всех обследованных. Мезотрион быстро выводился с мочой. У людей, получавших вещество в дозе 4,0 мг/кг, наблюдалось повышенное выведение с мочой тирозина. Мезотрион и тирозин в моче обследованных, получавших вещество в дозе 0,1 и 0,5 мг/кг, не обнаруживался спустя 24 часа, 4,0 мг/кг — 48 часов. Период полураспада мезотриона в

плазме не зависел от величины введенной дозы и составлял один час. Полное выведение мезотриона из организма происходило в течение 3-х дней. На основании этих результатов было рекомендовано использовать измерение концентрации мезотриона в моче в качестве неинвазивного маркера системного действия мезотриона в полевых условиях. Полученные результаты свидетельствуют о том, что угнетение активности НРРД мезотрионом обратимо.

Аналогичные исследования проведены также при нанесении волонтерам (3 группы по 6 мужчин) на кожу мезотриона в нативном виде и в разведениях 480 г/л и 100 г/л, что соответствует содержанию действующего вещества в применяемых в сельском хозяйстве препаративных формах. Экспозиция 10 часов.

Исследовали офтальмологические, гематологические и биохимические показатели, состояние сердечно-сосудистой системы, состав мочи.

Установлено, что ни в нативном виде, ни в разведениях мезотрион не вызывал изменения изучаемых показателей. Некоторые из обследованных отмечали легкую головную боль и пощипывание кожи. При аппликации на кожу в нативном виде и в разведении 480 г/л вещество определялось в моче на уровне 5-10 нг/мл у 5 из 6 обследованных, в разведении 100 г/л мезотрион не был обнаружен.

Мезотрион легко смывается водой. Спустя 24 часа после аппликации вещество в незначительном количестве обнаружено в роговом слое кожи в случае, когда препарат не смывали, и не определялось после смывания.

Уровень тирозина в плазме крови и в моче не был повышен. Это согласуется с результатами исследований [16], показавших, что у человека сохраняется способность поддерживать низкий уровень тирозина даже при концентрации в плазме мезотриона, превышающей 1000 нмоль/мл. У людей даже при воздействии высоких доз мезотриона активность фермента, разрушающего тирозин (НРРД), полностью не угнетается, а если допустить, что это возможно, то все равно высокий уровень тирозина в плазме не будет достигнут, так как активность фермента ТАТ, при условии угнетения НРРД, достаточна для разрушения тирозина, что наблюдается также и у мышей. Сделано заключение, что ответ у человека на воздействие мезотриона сходен с наблюдаемым у мышей, поэтому обоснованной есть экстраполяция на человека результатов, полученных на мышах.

Еще одним важным подтверждением этого предположения являются опубликованные результаты проспективного Международного клинического исследования по использованию в качестве лекарственного средства препарата орфадина (действующее вещество NBTC очень близкое по структуре к мезотриону) для лечения метаболических заболеваний, в частности, тирозинемии I типа [17-20]. Тирозинемия I типа — очень редкое врожденное заболевание, в патогенезе которого основную роль играет нарушение обмена тирозина, сопровождающееся повышением содержания этой аминокислоты и ее производных (4-гидроксифенилмолочной кислоты, малеилацетата, сукцинил-ацетата) в организме. Эти метаболиты оказывают токсическое действие на клетки печени и проксимальные почечные канальцы. В почечных канальцах нарушаются процессы реабсорбции, преимущественно фосфатов [18]. Морфологиче-

Таблица 4

Схема введения мезотриона и тирозина крысам-самкам при оценке влияния на потомство

№ группы животных	Испытуемые дозы в корме	
	мезотрион	тирозин
1	0 ppm мезотриона	0% тирозина
2	0 ppm мезотриона	0,5% тирозина
3	0 ppm мезотриона	1% тирозина
4	0 ppm мезотриона	2% тирозина
5	2500 ppm мезотриона	0% тирозина
6	2500 ppm мезотриона	0,5% тирозина
7	2500 ppm мезотриона	1% тирозина
8	2500 ppm мезотриона	2% тирозина

Таблица 5

Сравнительная активность ТАТ в плазме крови крыс, мышей и людей, нмоль/мин/мг [16]

Крысы		Мыши		Люди
самцы	самки	самцы	самки	мужчины и женщины
1,70±0,20	3,30±0,50	7,80±1,50	10,50±1,90	7,3±1,17

ски определяются фиброз и цирроз печени, патология поджелудочной железы и сердечно-сосудистой системы.

Тирозинемия I типа наступает вследствие недостаточной активности фермента фумарилацетоацетатгидролазы, который расщепляет тирозин на этапе последствия ТАТ и НРРД. Это приводит к поражению роговой оболочки глаз.

Пациенты (200 детей) ежедневно в течение 2-х лет получали внутрь препарат орфадин в дозе 1 мг/кг м.т. Никаких достоверных данных о негативном влиянии на организм, которое можно расценить как последствие длительной терапии

и связанной с ней тирозинемии, не выявлено [20].

Изложенное выше свидетельствует о том, что мезотрион в дозах, вызывающих токсический эффект у крыс, связанный с повышением тирозина в плазме, не приводит к подобным эффектам у человека и мышей, что наглядно представлено в табл. 6.

В связи с этим логично оценить опасность мезотриона для людей, исходя из данных, полученных на мышах, а не на крысах.

Исходя из результатов, полученных в эксперименте на мышах, в Германии обоснована (и принята в других странах) в качестве допустимой суточной дозы

(ДСД) мезотриона для человека величина 0,01 мг/кг м.т. [14].

Анализ доступной информации по токсикологической характеристике мезотриона, особенностям токсикодинамики, токсикокинетики, механизма действия вещества в организме теплокровных животных и человека и с учетом особенностей сложившейся в Украине экологической ситуации позволил нам рекомендовать для утверждения в Украине в качестве ДСД величину 0,001 мг/кг м.т., исходя из лимитирующей NOEL для мышей по репродуктивной токсичности — 1,25 мг/кг м.т. и коэффициента запаса — 100.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mitchell G., Barlett D.W., Fraser T.E. et al. Mesotrione: a new selective herbicide for use in maize // Pesticide Management Science. — 2001. — Vol. 57, № 2. — P. 120-128.

2. Bill Carlile. Pesticide selectivity, health and the environment. — Cambridge University Press, 2006. — 310 p.

3. Prisybilla M.P., Onisko B.C., Shribbs J.M., Adams D.O., Liu Y., Elli M.K., Hawkes T.R., Mutter L.C. The novel mechanisms of action of the herbicidal triketones. — Proceeding of the Brighton Crop Protection Conference, Weeds, 1993. — P. 731-738.

4. Lee D.L., Prisybilla M.P., Cromartie T.H., Dagarin D.P., Howard S.W., Provan V.M., Ellis M.K., Fraser T., Mutter L.C. The discovery and structural requirements of inhibitors of hydroxyphenylpyruvate dioxygenase // Weed Science. — 1997. — № 45. — P 601-609.

5. Mayonado D.J., Hatzios K.K., Orcutt D.M. and Wilson H.P. Evaluation of the mechanism of action of the bleaching herbicide SC-1151 by HPLC analysis // Pestic. Biochem. Physiol. — 1989. — № 35. — P. 138-145.

6. Creech J.E., Monaco T.A., Evans J.O. Photosynthesis and growth responses of zea mays L and four weed species following post-emergence treatments with mesotrione and atrazine // Pesticide Management Science. — 2004. — Vol.60, № 11. — P. 1079-1084.

7. Sutton P., Richards C., Buren L., Glasgow L. Activity of mesotrione on resistant weeds in maize // Pesticide Management Science. — 2002. — Vol. 58, № 9. — P. 981-984.

8. Zubay G. (1989). Biochemistry, 11nd edition, Macmillan Publishing Co, New York.

Таблица 6

Активность ферментов и максимальная концентрация уровня тирозина в плазме крови

Вид	Активность НРРД (мкгО ₂ /мин/мг)		Активность ТАТ (нмоль НРРА/мин/мг)		Максимальная концентрация тирозина в плазме крови (нмоль/мл), обусловленная ингибированием НРРД мезотрионом		
	Исходная	При максимальном уровне тирозина	Исходная	При максимальном уровне тирозина	Доза мезотриона	Максимальный уровень тирозина, (нмоль/мл)	
Крысы	Самцы	0,27	0,008 (2,9%) (↓ в 33,27 раза)	1,7	2,3 (35%) (↑ в 1,35 раза)	100 ppm	3000
	Самки	2,4	0,057 (2,4%) (↓ в 41,1 раза)	3,4	4,3 (26%) (↑ в 1,26 раза)	1000 ppm	1500
Мыши	Самцы	0,07	0,02 (28,6%) (↓ в 3,5 раза)	7,8	10,35 (32%) (↑ в 1,32 раза)	3500 ppm	800
	Самки	0,15	0,05 (33,3%) (↓ в 3,0 раза)	10,5	15,44 (47%) (↑ в 1,47 раза)	3500 ppm	800
Собаки	Самцы	---	---	---	---	600 ppm	1100
	Самки	---	---	---	---	1300 ppm	1300
Люди (мужчины)			7,3				800-1200*
						0,1 мг/кг массы тела	130** (40-50)***
						0,5 мг/кг массы тела	50** (40-50)***
						4,0 мг/кг массы тела	280** (40-50)***

Примечания: * — 1 мг/кг массы тела NBTC;

** — пик через 24 часа; *** — концентрация до введения дозы.

17*Е&H

9. Грапов А.Ф., Козлов В.А. Современные подходы к созданию новых пестицидов // Агрохимия. — 2003. — № 11. — С. 4-13.

10. Захаренко В.А., Мельников Н.Н. Пестициды в современном мире // Агрохимия. — 1996. — № 1. — С. 100-108.

11. Dyson J.S., Beulke S., Brown C.D., Lane M.C. Adsorption and degradation of the weak acid mesotrione in soil and environmental fate implications // Journal of Environment Quality. — 2002. — Vol. 31, № 2. — P. 613-618.

12. Maeghe L., Desmet E.M., Bulcke R. Soil activity and resistance of sulcotrione and mesotrione // Commun. Agric. Biol. Sci. — 2004. — Vol. 69, № 3. — P. 41-48.

13. Сливинська Н.В., Виповська А.П., Бардов В.Г., Омельчук С.Т. Гігієнічна оцінка поведінки гербіцидів на основі мезотрону при їх застосуванні для захисту кукурудзи // Гігієна населених місць. — 2007. — № 49. — С. 139-144.

14. The e-Pesticide manual (13-th edition), version 3.2 World Compendium. Editor: C D S Tomlin, British Crop Protection Council, 2005.

15. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПіН 8.8.1.002. — К., 1998.

16. 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, Health and Consumer Protection Directorate, 18 July, 2002.

17. Holmes E and Lindstedt S. Diagnosis and management of Tyrosinemia type I // Published Current Opinions in Pediatrics. — 1995. — № 7. — P. 726-732.

18. Holmes E., Lindstedt S. Tyrosinemia Type I and NTBC (2-(2-nitro-4-fluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexanedione) // Journal of Inhereditary and Metabolic Diseases. — 1998. — № 21. — P. 507-517.

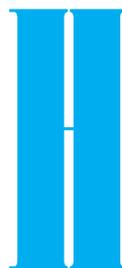
19. Mitchell G.A., Lambert M., Tanguay R.M.: Hypertyrosinemia. in Scriver CR, Beaudet A.L., Sly W.S. et al (eds): The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease (ed 7) // New York, NY, McGraw Hill. — 1995. — P. 1077-1106.

20. Lindstedt S., Holmes E., Lock E.A et al: Treatment of hereditary tyrosinemia type I by inhibition of dihydroxyphenylacetate acetyltransferase // Lancet. — 1992. — № 340. — P. 813-817.

HEALTH PRESERVING STRATEGY IN THE ENVIRONMENTAL HYGIENE

Berdnyk O.V., Zaikovska V.Yu.

ЗДОРОВ'ЯЗБЕРІГАЮЧА СТРАТЕГІЯ У ГІГІЄНІ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА



**БЕРДНИК О.В.,
ЗАЙКОВСЬКА В.Ю.**

ДУ "Інститут гігієни та медичної екології ім. О.М. Марзєєва АМН України", м. Київ

УДК 614.7:613:312.6(477)

ЗДОРОВЬЕСБЕРЕГАЮЩАЯ СТРАТЕГИЯ В ГИГИЕНЕ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ Бердник О.В., Заиковская В.Ю.

В статье рассматриваются вопросы целесообразности переориентации гигиены (в частности, гигиены окружающей среды) с клинко-профилактической стратегии на здоровьесберегающую. Проведен сравнительный анализ методических подходов и алгоритма оценки влияния факторов окружающей среды на здоровье населения при этих стратегиях.

а тлі виражених процесів депопуляції (за період після останнього перепису населення у грудні 2001 року чисельність населення України скоротилася на 2,12 млн. осіб) охорона здоров'я є фактором національної безпеки держави. На сьогоднішній день рівень здоров'я нації є критично низьким. Зараз кожна четверта дитина народжується хворою, а за п'ять років це стосуватиметься кожного третього малюка [1].

З віком зростає тягар хвороб, і це призводить до подальшого зменшення частки здорових людей і, відповідно, до зростання кількості хворих, прогресуючої недостатності сил та засобів для забезпечення їм необхідного обсягу і якості медичної допомоги та, внаслідок цього, потребує все більших капіталовкладень.

І тут формується замкнене коло: більше хворих — більше коштів на їх лікування та реабілітацію. Удосконалюється діагностика, накопичуються нові дані про патогенетичні механізми розвитку захворювань, синтезуються все нові та нові ліки, але здоров'я населення не тільки не покращується, а досить стрімко погіршується. Зокрема, за 2001-2006 роки загальна поширеність хвороб серед дитячого населення зросла на 9,2%. Зростання рівнів поширеності спостерігається практично в усіх класах хвороб. Первинна захворюваність за цей період збільшилася на 8,3%. Найбільше зростання спостерігається у класі хвороб нервової системи (+28,5%) та новоутворень (+27,6%). Існує тенденція до підвищення рівня захворюваності дітей на хвороби, які етіопатогенетично можуть бути пов'язані з несприятливим впливом чинників