



УДК 615.9:615.252.349.7: 615.015.4:632.95.024: 632.154

# БИОЛОГИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ И ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ГЕРБИЦИДОВ ПРОИЗВОДНЫХ СУЛЬФОНИЛМОЧЕВИНЫ

Л.А. Рудая

Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И.Медведя, Киев, Украина

**Резюме.** В огляді викладаються сучасні погляди на механізм дії похідних сульфонілсечовини (СМ), що використовуються в медичній практиці та в сільському господарстві. Розглядаються питання поведінки СМ гербіцидів в об'єктах навколишнього середовища (в рослинах, ґрунті, воді), наведено характеристику їх токсикологічних властивостей щодо різних шляхів впливу на організм. Встановлено, що за параметрами гострої токсичності при різних шляхах надходження до організму, СМ — це малонебезпечні сполуки, які справляють політропну дію на організм. У той же час, за параметром "зона хронічної дії" (ГОСТ 12.1.007-76), СМ відносяться до речовин 1 класу небезпечності, що свідчить про можливість хронічного отруєння при довготривалому надходженні СМ до організму в малих дозах. Показано, що при недотриманні сівозмін, деякі гербіциди СМ можуть потрапляти в нецільові сільськогосподарські рослини і впливати на харчову цінність вирощеної продукції.

**Summary.** The modern conception about the derivative sulfonylureas (SU) mechanism of action are examined. The problems of behavior the sulfonylurea herbicides in the environment objects (in plants, soil, water) are discussed. It was show their toxicological property through different kinds penetration into organism. It was established that SU are slight toxic substances and have polytropy effect. However SU belong to the 1 class of hazard according to criterion "zona chronic action" that danger the possibility of chronic intoxication by low doses for a long time. Was demonstrated that some SU may panatrate into un-target agricultural plants and influence to harvest food value in cases of abnormalities crop rotation.

В настоящее время производные сульфонилмочевинны (СМ) широко применяются в медицинской практике в качестве антидиабетических средств [1], а также в сельском хозяйстве как гербициды и регуляторы роста растений [2–6].

В начале 50-х гг. на основе производных СМ было создано ряд лекарственных средств (это препараты I поколения: толбутамид, карбутамид, толлазамид, ацетогексамид, хлорпропамид) для лечения сахарного диабета 2 типа. Затем на смену им пришли препараты II (глибенкламид, глизоксепид, глиборнурил, гликвидон, гликлазид, глипизид) и III поколений (глимепирид), обладающие большей эффективностью [7–9].

Действие производных СМ, используемых в медицинской практике, связано главным образом со стимуляцией  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, сопровождающееся мобилизацией и усилением выброса эндогенного инсулина [10, 11]. Современные данные свидетельствуют: механизм действия СМ основан на их взаимодействии со специфическими белками-рецепторами АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов в мембранах  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. В результате связывания СМ с рецепторами происходит закрытие АТФ-зависимых  $K^+$ -каналов, прекращается трансмембранный ток ионов  $K^+$ . Угнетение калиевых АТФ-зависимых

каналов вызывает деполаризацию мембран и приток кальция через вольтаж-зависимые каналы в мембранах  $\beta$ -клеток. Кальций, связываясь с кальмодулином и действуя как второй посредник, запускает выход инсулина из  $\beta$ -клеток [12–14]. При длительном лечении производными СМ их первоначальный стимулирующий эффект на секрецию инсулина исчезает. Полагают, что это обусловлено уменьшением числа рецепторов на  $\beta$ -клетках. После перерыва в лечении реакция  $\beta$ -клеток на прием препаратов этой группы веществ восстанавливается [15, 16]. Некоторые лекарственные средства на основе производных сульфонилмочевинны (глибенкламид, глипизид, гликлазид, глимепирид) оказывают также внепанкреатическое действие, в частности, подавляют продукцию глюкозы и расщепление инсулина в печени, повышают чувствительность тканей к инсулину. Экстрапанкреатические эффекты не имеют большого клинического значения. Механизм развития этих эффектов обусловлен тем, что эти препараты (особенно глимепирид) увеличивают число инсулиночувствительных рецепторов на клетках-мишенях, улучшают инсулино-рецепторное взаимодействие, восстанавливают трансдукцию пострецепторного сигнала [17, 18]. Кроме того, имеются данные, что производные СМ стимулируют высво-

бождение соматостатина и тем самым подавляют секрецию глюкагона [19].

Впервые сообщение о производных сульфонилмочевины с гербицидными свойствами было опубликовано в середине 60-х годов учеными фирмы Du Pont (США), а к середине 90-х годов уже было зарегистрировано свыше 500 патентов по гербицидам на основе СМ [16, 17].

Производные СМ с гербицидными свойствами получают взаимодействием соответствующих арилсульфонилизоцианатов с гетероциклическими соединениями. Большинство из них имеют общую химическую структуру, состоящую из арила, соединенного сульфонилмочевинным мостиком с гетероциклом [20, 21]. Наибольшей гербицидной активностью обладают соединения, содержащие на месте арила бензольное кольцо, замещенное в орто-положении, незамещенный сульфонилмочевинный мостик, а также пиримидиновый или триазиновый гетероцикл с заместителями в 4-ом и 6-ом положениях [2, 20].

В настоящее время в "Перелік пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні" (2008 г) вошло свыше 50 препаративных форм гербицидов на основе производных СМ. Ассортимент препаратов данного класса химических веществ с каждым годом расширяется [22]. Преимущество производных СМ в сравнении с другими химическими классами гербицидов, применяемыми в сельском хозяйстве, состоит в том, что они при низких нормах расхода обладают высокой биологической активностью, широким спектром гербицидного действия и резко выраженной селективностью. При нормах расхода 5–100 г/га (по действующему веществу) гербициды — производные СМ (хлорсульфурон, метсульфуронметил, сульфометуронметил, хлоримуронэтил, трисульфурон) эффективны как при довсходовом, так и послевсходовом применении против большинства широколистных сорняков, однолетних и многолетних трав на посевах зерновых культур, риса, льна, сои и др. [2, 23]. В то же время, недостатком данной группы веществ является то, что некоторые производные СМ обладают эффектом последдействия на ряде сельскохозяйственных культур: масличном рапсе, сахарной свекле, кукурузе и др., следующих в севообороте за зерновыми через год и более [20, 24].

Механизм гербицидного действия производных СМ состоит в ингибировании активности фермента ацетолактатсинтазы (АЛС), вследствие чего ингибируется синтез аминокислот с разветвленной углеродной цепью — валина, лейцина и изолейцина, что приводит к нарушению синтеза веществ, необходимых для перехода к синтезу ДНК и митозу, торможению деления клеток и подавлению роста растений [25, 26]. Визуально подавление роста растений сопровождается различными изменениями пигментации: хлорозы, обесцвечивание жилок, некрозы, отмирание верхушечных почек, в итоге растения погибают (это происходит через 1–3 недели после обработки) [2, 20, 23, 27]. При довсходовом применении гербициды на ос-

нове СМ не ингибируют прорастания семян, однако последующий рост корней и проростков подавляется настолько быстро, что растения погибают до появления всходов. Ингибирование деления клеток является весьма специфическим и происходит при очень низких концентрациях гербицидов —  $2,8 \cdot 10^{-9}$  М -  $2,8 \cdot 10^{-6}$  М [20]. Решающую роль в устойчивости растений к препаратам СМ играет скорость их детоксикации растительными тканями, при этом в устойчивых и чувствительных к действию СМ растениях она существенно отличается [2, 20, 21].

Исследование метаболизма производных СМ, в частности хлорсульфурина (ХС), в устойчивых зерновых культурах (в пшеничных ячменных стеблях и листьях) показало, что на первой стадии метаболизма происходит окисление ХС по бензольному кольцу, с образованием 5-гидрокси-хлорсульфурина. Образовавшийся метаболит связывается с глюкозой по гидроксилу с образованием конъюгата глюкозы и 5-гидрокси-хлорсульфурина. Затем происходит распад (гидролиз) конъюгата с превращением его в конъюгат 2-хлор-5-гидроксибензолсульфонамида (гидролиз происходит с отщеплением молекулы замещенного симм-триамина). Последний может далее разрушаться до свободного замещенного бензолсульфонамида, нетоксичного для растений. Одновременно с этим процессом может иметь место гидролиз ХС до 2-хлор-бензолсульфонамида, последующее его окисление до 2-хлор-5-гидроксибензолсульфонамида с превращением последнего в конъюгат с глюкозой [20, 21, 28]. Метаболизм других производных СМ осуществляется в основном аналогичным путем — через гликозидирование гидроксильрованных (по фенилу или гетерациклу) [2, 29–33].

В почве наиболее важными путями деградации СМ являются химический гидролиз и микробное разложение. Фотолиз и испарение имеют сравнительно небольшое значение. Химический гидролиз СМ в почве осуществляется путем расщепления сульфонилмочевинного мостика с образованием соответствующего сульфонамида и гетероциклического амина [2, 34–36]. При микробиологическом разложении происходит гидроксильрование метильной группы или деэтерификация метоксигруппы до гидроксильной, а также ферментный гидролиз сульфонамидной связи, аналогичный химическому разложению [37, 21]. Скорость разложения производных СМ зависит от температуры, влажности и рН почвы. Исключительно важную роль в разложении производных СМ играет кислотность почвы. При увеличении рН почвы скорость их деградации резко снижается. В стерилизованных почвах, где разложение под воздействием микробов не является решающим фактором, скорость расщепления за счет химического гидролиза в 15 раз быстрее в кислых почвах (рН-3) по сравнению со щелочными (рН-8,0) [38–42]. СМ относятся к числу умеренно подвижных гербицидов. Основная часть их остается в верхнем пахотном слое почвы, однако в отдельных случаях отмечено передвижение гербицидов в нижние горизонты.

Подвижность СМ гербицидов обычно увеличивается с повышением рН почвы и уменьшением количества органического вещества в почве. Основным механизмом передвижения гербицидов в почве — перенос с водой [41, 42].

В водной среде производные СМ гидролизуются, однако скорость гидролиза значительно зависит от рН и температуры среды. При повышенной кислотности растворов СМ гидролиз происходит гораздо быстрее. Расщепление сульфонилмочевинного мостика является преобладающей реакцией гидролиза при слабой кислотности воды. Основные продукты гидролиза — сульфонамид, гетероциклический амин и двуокись углерода. В зависимости от структуры сульфонамид и амин могут подвергаться дальнейшему гидролизному разложению. Значения фотодеградационных в водных растворах зависят от степени перекрывания спектров испускания солнечного света и видимых УФ спектров поглощения соединения [20, 21]. При изучении влияния СМ на органолептические свойства воды установлены пороги по органолептическому признаку вредности на уровне от 1,0 до 13,0 мг/дм<sup>3</sup>. При определении динамики протекания биохимических процессов в воде водоемов (содержания нитритов, нитратов, аммиака, окисляемости, рН, биохимического потребления кислорода) выявлено значительное изменение (угнетение/повышение) важного показателя, отражающего превращение органических веществ в неорганические, — биохимического потребления кислорода (БПК). Отмечается четкая корреляция между степенью изменения биохимического потребления кислорода и ростом/отмиранием сапрофитной микрофлоры. Установленный факт не зависит от структуры анализируемых соединений, наличия или отсутствия различных радикалов и позволяет предположить: одним из механизмов неблагоприятного токсического действия производных сульфонилмочевинны на протекание биохимических процессов в воде водоемов является их рострегулирующий эффект на сапрофитную микрофлору. Пороговые величины по влиянию на биохимическое потребление кислорода установлены на уровне от 0,002 до 0,25 мг/м<sup>3</sup>, что значительно ниже порогов по органолептическому признаку вредности [43].

Гербициды на основе СМ не накапливаются в растительной продукции, о чем свидетельствует отсутствие остаточных количеств или низкое их содержание в растениях [20, 24]. Однако следует отметить, что такие гербициды как глиф, препарат 1, круг, благодаря высокой стойкости в почве, могут переходить в сельскохозяйственные культуры, следующие в севообороте за культурой, на которой применялись указанные препараты. Вследствие этого у чувствительных к действию гербицидов СМ сельскохозяйственных культур может изменяться пищевая ценность и вкусовые качества. Чаще всего отмечается изменение качества состава белков, причиной чего может быть дисбаланс аминокислот в растительной клетке [44].

Одним из достоинств СМ является их низкая

токсичность для фауны и теплокровных животных. В зависимости от воздействия препарата LC<sub>50</sub> (per os) для кряквы составляет > 2510–5000 мг/кг, LD<sub>50</sub> для пчел — > 12,5–25 мг/на пчелу, LC<sub>50</sub> (экспозиция 96 часов) для радужной форели — > 100–1000 мг/л [20, 45].

По токсикологическим свойствам гербициды — производные СМ относятся к группе умеренно или малоопасных соединений (3–4 класс опасности в соответствии с Гигиенической классификацией пестицидов по степени опасности, ДСанПиН 8.8.1.002-98). LD<sub>50</sub> для белых крыс при внутрижелудочном поступлении в организм большинства гербицидов — производных СМ более 5000 мг/кг. Чувствительность животных к действию препаратов на основе СМ в зависимости от пола и вида животных не выражена. Клиническая картина интоксикации гербицидами — производными СМ в большинстве случаев однотипна и характеризуется вначале возбуждением, которое затем сменяется угнетением, малоподвижностью, вялостью и мышечной слабостью. Животные плохо потребляют корм. При воздействии летальных доз наблюдается нарушение координации движений, дыхание становится поверхностным, учащенным. Летальность животных в среднем регистрируется в течение трех суток после воздействия [2, 20, 46]. Гербициды — производные СМ — нелетучие соединения. При ингаляционном воздействии на организм — это умеренно и малоопасные вещества (3–4 класс опасности в соответствии с ДСанПиН 8.8.1.002-98). LD<sub>50</sub> большинства гербицидов СМ для белых крыс при 4-х часовом ингаляционном воздействии составляет более 5,0 мг/л [2, 20]. СМ не обладают выраженным кожно-резорбтивным действием. ЛК<sub>50</sub> при дермальном воздействии их на организм лабораторных животных находится на уровне > 2000–5000 мг/кг [20, 46–48]. Некоторые производные СМ вызывают слабое раздражение кожи и слизистых оболочек глаз [2, 20, 45–47]. В большинстве своем гербициды — производные СМ не обладают сенсibiliзирующим действием [20, 49].

При изучении токсикокинетики и метаболизма установлено, что при однократном внутрижелудочном введении крысам препараты СМ не накапливаются в тканях животных. Период полувыведения из крови — менее 24–48 часов. Основная часть радиоактивной метки выводится с фекалиями и мочой. Производные СМ в организме крыс подвергаются деалкилированию, гидроксилрованию, конъюгации. Наиболее частым является расщепление сульфонилмочевинного мостика, а также гидроксилрование гетероцикла и реакции замещения в нем [20, 50].

Производные СМ, применяемые в сельском хозяйстве, малокумулятивны по критерию "летальность", однако обладают слабой функциональной кумуляцией [47–48]. Для производных СМ характерно изменение морфологического состава крови (лейкопения с нейтро- и лимфопенией), гормонального статуса организма (гипогликемия, гипотиреоз), функции печени (увеличение/снижение активности аланин- и аспаратаминотрансфераз

(АЛТ и АСТ) и щелочной фосфатазы (ЩФ) [47, 51–54]. Так, при пероральном воздействии препарата эллипс (диэтилэтанолламинная соль хлорсульфоксим метила) в течение 4 месяцев в дозах 68 и 34 мг/кг наблюдалось изменение функционального состояния печени, что выражалось снижением активности факторов протромбинового комплекса, увеличением концентрации уробилина в суточной моче, изменением морфологического состава крови (анемия с ретикулоцитозом), углеводного обмена (гипогликемический эффект), снижением массы тела. При хронической интоксикации этим препаратом отмечалось изменение функционального состояния печени (увеличение активности ферментов АЛТ и АСТ и ЩФ, микросомальных ферментов, интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ), уровня протромбинового фактора) и почек (увеличение концентрации мочевины и креатинина в сыворотке крови и белка в суточной моче) [47].

Длительное воздействие хлоримурон-этила вызвало статистически значимое снижение уровня активности ЩФ, АСТ, уровня мочевины, мочевины, триглицеридов. Установлено достоверное повышение суммационно-порогового показателя, норкового рефлекса, снижение двигательной активности и ориентировочной реакции [55]. В хронических экспериментах на крысах установлены максимально недействующие дозы для: хлорсульфурана — 100 ppm (5 мг/кг), сульфометурон-метила — 50 ppm (2,5 мг/кг), DPX-M6316 — 25 ppm (1,25 мг/кг), метсульфурамметила — 500 ppm (25 мг/кг), бенсульфурамметила — 750 ppm (37,5 мг/кг), эллипса — 0,034 мг/кг [46], хлоримурон-этила — 0,2 мг/кг, К-соли хлорсульфурана — 6,4 мг/кг [20, 55, 56].

Сравнение токсических свойств ряда гербицидов-производных СМ показало, что химическая структура арила и гетероцикла, а также заместителей в них практически не влияет на величины среднелетальных доз и коэффициента кумуляции. В то же время, в зависимости от химического строения арила и гетероцикла производных СМ, может наблюдаться увеличение зон их хронического и биологического действия. Широкие зоны хронического и биологического действия — один из важных количественных критериев оценки кумулятивного действия, свидетельствуют о возможности хронического отравления препаратами СМ. Это позволяет отнести некоторые соединения данного класса (эллипс, харели и др.) по токсикологическому параметру "зона хронического действия" к веществам 1 класса опасности (в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76) [58, 59].

Согласно данным литературы, большинство гербицидов-производных СМ не обладают канцерогенным, мутагенным и тератогенным действием [20, 56, 60–62]. Однако, при длительном пероральном поступлении препарата гранстар (DPX-L5300) с кормом в концентрации 1250 ppm у крыс выявлены опухоли молочной железы [20, 61]. Производные СМ характеризуются как препараты, обладающие невысоким гонадотоксическим потенциалом.

В то же время, при изучении гонадотоксического действия препарата хардин (диэтилэтанолламинная соль хлорсульфурана) в дозе 0,6 мг/кг (1/10000 ЛД<sub>50</sub>) у крыс наблюдается изменение гормонального статуса у самок, снижение индекса зачатия, оплодотворения и спаривания у самок и самцов, снижение относительной массы семенников и придатков. Препарат круг (диэтанолламинная соль хлорсульфоксима) в дозе 0,07 мг/кг (1/20000 ЛД<sub>50</sub>) вызывал изменение гормонального статуса у самок крыс [56, 57]. Хлорсульфуран (как один из компонентов смесового препарата харелли) при воздействии на организм крыс в дозе 3 мг/кг (в течение 2,5 месяцев) оказывал гонадотоксическое воздействие, что проявлялось значительными сдвигами гормонального статуса у самок, увеличением продолжительности эстрального цикла и нарушением соотношения длительности его отдельных стадий (увеличение продолжительности стадии метаэструса). В условиях данного эксперимента хлорсульфуран не оказывал токсического влияния на гонады самцов [63]. NOEL по репродуктивной токсичности для хлорсульфурана, сульфометуронметила и метсульфурамметила составляет 500 ppm, для DPX-M6316 — 2500 ppm, для бенсульфурамметила — 7500 ppm, хлоримурон этила — 250 ppm [20].

На основании анализа данных литературы можно сделать вывод, что производные СМ являются высокоэффективными гербицидами. При низких нормах расхода обладают высокой биологической активностью, широким спектром гербицидного действия и выраженной селективностью. По острой токсичности при различных путях поступления в организм гербициды СМ относятся к умеренно или малоопасным веществам, оказывают политропное действие на организм. Основное в характере их токсического воздействия - поражение печени, щитовидной железы, а также гипогликемическое и анемизирующее действие. Отдаленные эффекты действия (мутагенная, тератогенная, канцерогенная активность и репродуктивная токсичность) не являются лимитирующими показателями при оценке их опасности для человека. При длительном поступлении в организм некоторые производные СМ имеют широкую зону хронического действия, что может быть опасным в плане возникновения хронических интоксикаций.

Учитывая особенность препаратов СМ — способность к кумуляции на уровне низких доз, необходимы дальнейшие токсикологические исследования по изучению их механизма токсического действия, что послужит основой для прогнозирования неблагоприятных эффектов, гигиенической регламентации в объектах окружающей среды и разработки профилактических мероприятий.

При выращивании сельскохозяйственных культур на площадях, где ранее применялись препараты на основе СМ, необходимо учитывать, что длительный период аномально низких температур, незначительное количество осадков может замедлить распад этих гербицидов и увеличить риск для культур следующих в севообороте, а также изменить качество растительной продукции.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Зилов А. В. Производные сульфонилмочевины. Полвека в лечении СД 2 типа / А.В. Зилов // Трудный пациент. –2007. –№ 3. –С. 37–41.
2. Макеева-Гурьянова Л.Т. Сульфонилмочевины — новые перспективные гербициды / Л.Т. Макеева-Гурьянова, Ю.Я. Спиридонов, В.Г. Шестаков // Агрехимия. –1987. –№ 2. –С. 115–128.
3. Сульфонилмочевины — новый класс регуляторов роста растений / В.И. Сорокин, А.А. Шаповалов // Регуляторы роста и развития растений: раб. совещ., 16–18 июля 1991 г. : сб. тез. докл. / Всероссийский научно-исследовательский институт защиты растений. –М., 1991. –С. 52.
4. Мордерер Е.Ю. Бакові суміші гербіцидів. Застосування препаратів похідних сульфонілсечовини з похідними арилксифеноксипропіонової кислоти для захисту посівів озимої пшениці та ярого ячміню / Е.Ю. Мордерер., Ю.Г. Мережинський // Захист рослин. –2001. –№ 9. –С. 11–12.
5. Богословський В.Н. Агротехнологии будущего / В.Н. Богословський, Б.В. Левинский., В.Т. Сычева. –М. : Антиква, 2004. –150 с.
6. Ларина Г.Е. Экологические аспекты сельскохозяйственного применения сульфонилмоченных гербицидов / Г.Е. Ларина, Ю.Я. Спиридонов, В.Г.Шестаков // Агрехимия. –2002. –№ 1. –С. 53–67.
7. Raptis S. A. Comparative effects of glimepiride and glibenclamide on blood glucose, C-peptide and insulin concentrations in the fasting and postprandial state in normal man / S.A. Raptis, E. Hatzigelaki, G. Dimitriadis // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. –1999. –№ 107. –P. 350–355.
8. Campbell R. K. Glimepiride role of new sulfonylureas in the treatment of type 2 diabetes mellitus / R.K Campbell // Am. Pharmacother. –1998. –№ 32. –P. 1044. –1052.
9. Щербак О.В. Амарил (похідний сульфосечовини третьої генерації) . — сучасний надійний, ефективний та безпечний цуркознижувальний препарат для лікування хворих на цукровий діабет II типу / О.В. Щербак // Український медичний часопис. –2000. –№ 6. –С. 257–261.
10. Исакова М. Р. Пути коррекции патогенетических звеньев при сахарном диабете 2 типа: препараты сульфонилмочевины и биагуанидины / М.Р. Исакова, Л.В. Кондратьева // Русский медицинский журнал. –2007. –Т. 15, № 22. –С. 1630–1636.
11. Балаболкин М. И. Современная тактика лечения сахарного диабета типа 2 / М.И. Балаболкин, В.М. Креминская., Е.М. Клебанова // CONSILIUM-MEDICUM. –2001. –Т. 3, № 11. –С. 375–383.
12. Аметов А.С. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А.С. Аметов., Е.В. Карпова // Русский медицинский журнал. –2008. –Т. 16, № 28. –С. 1854–1858.
13. Mshlig M. Insulinoma cell contain an isoform of Ca<sup>2+</sup>/calmodulmdependent protein kinase 115 associated with insulin secretion vesicles / M. Mshlig., S. Wolter, P. Mayer // Endocrinology. –1977. –№ 138. –P. 2577–2584.
14. AguilarBryan L. Molecular biology of adenosine triphosphatesensitive potassium channels / L. AguilarBryan, J. Bryan // Endocr. Rev. –1999. –№ 20. –P. 101–135.
15. Blumenthal S. Hepatic effect of chlorpropamide of glucagon-stimulated gluconeogenesis in perfused livers of fasted rats / S.A. Blumenthal, K.R. Whitmer // Diabetes. –1979. –Vol. 28, № 7 . –P. 646–650.
16. Effect of glimepiride (HOE 490) on insulin receptors of skeletal muscles from genetically diabetic KK-Ay mouse / Y. Takada, Y. Takata, M. Iwanishi [ et al.] // European Journal Pharmacology. –1996. –№ 308. –P. 205–210.
17. Полторац В.В. Современные представления о панкреатических и внепанкреатических механизмах действия пероральных препаратов сульфонилмочевины / В. В. Полторац, А.И. Гладких // Проблемы эндокринологии. –1985. –Т. 31, № 2. –С. 76–85.
18. Экстрапанкреатические; нейрохимические механизмы действия предикана, глибенкламида и инсулина / М.Г. Дундуа, Т.А. Джалиашвили // Сахарный диабет (новое в патогенезе, диагностике и лечении): сб. межвуз. научн. трудов. / Горьковский Медицинский институт. –Горький, 1987. –С. 110–114.
19. Лобанова Е. Г. Пероральные гипогликемические средства / Е.Г Лобанова., Н.Д. Чекалин // Доктор эндокринология. –М. –2006. –28 с.
20. Herbicides-Chemistry, Degradation and Mode of Action / E.M. Beyer., M.J. Duffy., J.V. Hay [ et al.] // Marcel Dekker Inc. –New York., 1987. –Vol. 3. –P. 117–189.
21. Metabolic Pathways of agrochemicals. Part 1:Herbicides and Plant Growth Regulators / R. Terry Roberts. // The Royal Society of Chemistry. –1998 . –P. 451–578.
22. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні : каталог / [ упоряд. С.Є.Пренцев, Д.В. Иванов, Н.В. Любач та ін.]. –К: Юнівест Маркетинг, 2008. –448 с.
23. Алиев Т.Г. Применение гербицидов на основе сульфонилмочевины в плодовых питомниках / Т.Г. Алиев // АгроXXI. –М., 2007. –№ 1–3. –С. 25–26.
24. К вопросу о последствии сульфонилмочевинных гербицидов в агроценозах / Ю.Я. Спиридонов., Г.Е. Ларина., Т.В. Захарова // Химический метод защиты растений. Состояние и перспектива повышения экологической безопасности : междунар. науч.-практ. конфер., 6–10 дек. 2004 г., : сб. тез. докл. / Всероссийский институт защиты растений , Российская академия сельскохозяйственных наук. –С.-Петербург., 2004 . –С. 175–178.

25. Erbes D.L. The effect of sulfonilureas metabolites on acetolactate synthase / D.L. Erbes // *Plant Physiology*. –1984. –Vol. 75., № 1. –P. 49.
26. Ray T. B. Site of action of chlorsulfuron-inhibition of valine and isoleucine biosynthesis in plants / T.B. Ray // *Plant Physiology*. –1984. –Vol. 75., № 3. –P. 827– 831.
27. Мордерер Є.Ю. Вплив гербіцидів похідних сульфонілсечовини та температури на інтенсивність проліферації в меристемах коренів проростків кукурудзи (*Zea mays* L.) та їх чутливість до дії гербіцидів похідних арилоксифеноксипропіонової кислоти / Є.Ю. Мордерер // *Физиология и биохимия культурных растений*. –2001. –Т. 33, № 2. –С. 154–158.
28. Muller F. Fate of chlorsulfuron in cultivated plants and weeds and reasons for selectivity / F. Muller, B.H. Kang, F.T. Maruska // *Med.Fac.Landb.Rijk. Gent*. –1984. –Vol. 49, №.36. –P. 1091–1108.
29. Takeda S. Mode of herbicidal and selective action of DPX-F5384 between rice and weeds / S. Takeda [et al.] // *Weed Abstracts*. –1987. –Vol. 36, № 11. –P. 393.
30. Baird J.H.. Absorption, translocation and metabolism of sulfometuron methyl in centipedegrass and bahiagrass / J.H. Baird // *Procc. South Weed. Sci. Soc.* –1987. –P. 338.
31. Cotterman J. C. Rapid metabolic inactivation is the basis for cross-resistance to chlorsulfuron in diclofomethyl-resistant rigid ryegrass (*Lolium rigidum*) biotype SR4/84 / J.C Cotterman, L.L. Saari // *Pesticide Biochemistry and Physiology*. –1992. –Vol. 43. –P. 182–192.
32. Evaluation of leaching models with experimental data for metsulfuron-methyl / V.N. Kolupaeva., V.S. Gorbатов // 7thEWRS Mediterranean Symposium Cukurova University, Turke, 2003 : abstr. / *Agricultural Faculty, Department of Plant Protection TR-01330*. –Adana., 2003. –P. 23 –236.
33. Calamai L. Adsorption and degradation of rimsulfuron / L. Calamai, P. Fusi, C. Gessa, O. Pantani, A. Pysino // *Journal of agricultural and food chemistry*. –1996. –Vol. 44, № 2. –P. 617–621.
34. The influence of soil properties on the mobility of chlorsulfuron under field conditions / V.N. Kolupaeva, V.S. Gorbатов // 6 th International HCH and Pesticides Forum. 20–22 March 2001.: abstr. / *Poland. Forum Book*. –Poznan., 2001. –P. 513–515.
35. Колупаева В.Н. Некоторые подходы к описанию разложения гербицидов в почве (на примере хлорсульфуона) / В.Н. Колупаева, В.С. Горбатов // *Агрехимия*. –2000. –№ 8. –С. 59–64.
36. Sarmah A.K. Fate and Behaviour of triasulfuron, metsulfuron-methyl and chlorsulfuron in the Ausrtralian soil environment: review / A.K Sarmah, R.S. Kookana, A.M. Alston // *Australian Journal of Agricultural Research*/ –1998. –№ 49. –P. 775–790.
37. Joshi M.M. Degradation of sulfonilurea herbicides by soil microorganisms / M.M. Joshi., H.M. Brown // *Weed Sciences Society of America Abstracts*. –1985. –№. 25. –P. 93–94.
38. Mersie W. Adsorption,desorption and mobility of chlorsulfuron in soi / W. Mersie, C.L. Foy. // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. –1986. –Vol. 34, № 1. –P. 89–92.
39. Boldt T.S. Different toxic effects of the sulfonilurea herbicides metsulfuron-methyl, chlorsulfuron and thifensulfuron-methyl on fluresent pseudomonads isolated from agricultural soil / T.S. Boldt, C.S. Jacobson // *Journal FEMS Microbiology Letters*. –1998. –№ 161. –P. 29–35.
40. Determination and preudiction of partition coefficient and toxicity for sulfonilurea herbicides and their degradation products / L. Wei, H. Yu., J. Cao [ et al.]. // *Chemosphere*. –1999. –№ 38. –P. 1713–1719.
41. Perucci P. Rimsulfuron in soil-effect of persistence on growth and activity of microbial biomass varying environmental-conditions / P. Perucci., L. Scarponi, C.Vischetti // *Biogeochemistry*. –1997. –№ 39 (2). –P. 165–176.
42. Фитотоксичность почвы и персистентность гербицида Ленок после его применения в посевах льна / Л.М. Поддымкина., А.В. Захаренко [ и др.]. // *Плодородие*. –2003. –№ 4 (13). –С. 35–37.
43. Nature of toxicity actions of herbicide-derived from sulfonilurea organoleptic characteristics of water and sanitary mode reservoir. / L.O. Lyubynska // 10 th International Congress of Toxicology 11–15 July, 2004 : abstr. –Finland: Tampere, 2004. –P. 541–544.
44. Повакель Л. И. К оценке опасности рострегулирующих веществ при их применении в сельском хозяйстве / Л.И. Повакель, С.Г. Сергеев, . Л.А. Любинская [ и др.]. // Аммонийно-карбонатные соединения и регуляторы роста растений в сельском хозяйстве : сб. науч. труд. / Национальная академия наук Украины, Институт биоорганической химии и нефтехимии, Научно-инженерный центр "АКСО". – К. : Наукова думка, 1995. –С. 201–212.
45. Оценка токсического действия новых гербицидных препаратов на ихтиофауну / О.А. Зинчук, Т.М. Смыр., А.Я. Полуян // Ихтиологические исследования на внутренних водоемах: междунар. науч. конф., 17 мая 2007 г. : сб тез. докл. / Мордовский университет.–Саранск, 2007. –С. 155–157.
46. Острая токсичность некоторых сульфонилмочевинных пестицидов / С.Г. Сергеев, В.П. Данилюк, Л.А. Любинская [ и др.]. // Актуальные вопросы токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов в народном хозяйстве: Всес. науч. конф., 30–31 окт. 1990 г. : сб. тез. докл. / Всесоюзный научно-исследовательский институт экогигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс. –К., 1990. –С. 124.
47. Данилюк В.П. Токсикология новых регуляторов роста (эллипс, харэлли) и гигиеническая регламентация их применения в сельском хозяйстве: автореф. на здобуття наук. ступеня канд. мед.наук : спец. 14.00.07 "Гігієна" / В.П. Данилюк. –К., 1991. –22 с.

48. Antov G. Toxicological characteristics of sulfonilurea herbicide metsulfuron-methyl. I. Acute toxicity and cumulative properties / G. Antov., A. Michailova, O. Burkova [ et al.] // I. Khigiena Zgraveopazvane. –1998. –№41. –Р. 11–14.
49. Оценка сенсibiliзирующего действия гербицидов — производных сульфонилмочевин / Л.О. Любинская, Л.М. Сасинович, Л.И. Повякель // 1-й з'їзд Токсикологів України, 11–13 жовт. 2001 р. : зб.тез. доп. / Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Інститут екогiгiєни і токсикологiї ім. Л.І.Медведя, Товариство Токсикологів України. –К., 2001. –С. 26.
50. Повякель Л.И. Прогноз токсичности производных сульфонилмочевин по результатам изучения токсикокинетики хлорсульфурона / Л.И. Повякель, Ю.В. Бардик, Л.А. Любинская // Школа акад. Черкеса О.И.: идеи, развитие, перспективы. : сб. науч. стат. / Наукова спілка гігієністів. –К., 1994. –С. 16–14.
51. Леоненко Н. С. Стан перекисного окислення ліпідів та окислювальної модифікації білків в організмі щурів при дії метсульфурон-метилу в малих дозах / Н.С. Леоненко // Современные проблемы токсикологии. –2005. –№ 4. –С. 53–57.
52. Бардик Ю.В. Состояние эндокринной системы белых крыс при воздействии хардина / Ю.В. Бардик, Л.И. Повякель, Л.А. Любинская // Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды : IV Всесоюзн. конф. 15–19 сент. 1991 г. : тез. докл. / Академія наук ССР, Иститут физиологии им. И.П. Павлова АН ССР, Научный совет АН ССР и АМН ССР по физиологическим наукам. –Ленинград., 1991. –С. 26.
53. Изменение углеводного обмена у белых крыс при воздействии гербицидов — производных сульфонилмочевин / Л.А. Любинская, Л.И. Повякель // II з'їзд Токсикологів України, 12–15 жовт. 2004 р. : зб. тез. доп. / Міністерство охорони здоров'я України, Академія медичних наук України, Інститут екогiгiєни і токсикологiї ім. Л.І.Медведя, Товариство Токсикологів України. –К., 2004. –С. 63.
54. Влияние производных сульфонилмочевин на гормональный статус организма теплокровных / Л.О. Любинська., Л.І. Повякель., Ю.В. Бардик // Актуальні проблеми токсикологiї, гігієни та аналітичної хімії пестицидів і агрохімікатів : науч.-практ. конф., 16–17 жовт. 2003 : зб. тез. доп. / Міністерство охорони здоров'я України, Державна санітарно-епідеміологічна служба України, Інститут екогiгiєни і токсикологiї ім. Л.І.Медведя. –К., 2003. –С. 570–571.
55. Хроническое воздействие хлоримурон-этила / Н.С. Белоедова // 3-й съезд токсикологов России , 2–5 декабря 2008 г. : сб. тез. докл. / Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. –М., 2008. –С. 58–59.
56. Шепельська Н.Р. Репродуктивна токсичність пестицидів і експериментальне обґрунтування профілактичних заходів : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед. наук : спец. 14.03.06 "Токсикологія" / Н.Р. Шепельська. –К., 2000. –35 с.
57. Ракитский В.Н. Функциональное состояние щитовидной и поджелудочной желез при хроническом воздействии препарата круг / В.Н. Ракитский, О.А. Грабовская, Ю.В. Бардик // Эндокринная система организма и вредные факторы окружающей среды : IV Всесоюзн. конф. 15–19 сент. 1991 г. : сб. тез. докл. / Академія наук ССР, Научный совет АН ССР и АМН ССР по физиологическим наукам, Інститут физиологии им. И.П. Павлова АН ССР. –Ленинград., 1991. –С. 196.
58. Структура-пестицидная активность-токсичность производных сульфонилмочевин / Л.И. Повякель, Л.А. Любинская // Актуальные вопросы токсикологии, гигиены применения пестицидов и полимерных материалов в народном хозяйстве: науч.-практ. конф., 30–31 октяб. 1990 : сб. тез. докл. / Министерство здравоохранения ССР, Главное-санитарно-профилактическое управление, Всесоюзный научно-исследовательский институт экогигиены и токсикологии пестицидов, полимеров и пластических масс. –К., 1991. –С. 82.
59. Любинская Л.А. Токсикологическая характеристика производных сульфонилмочевин / Л.А. Любинская, Л.И. Повякель // Современные проблемы токсикологии. –2000. –№ 2. –С. 28–33.
60. Недопитанская Н.Н. Изучение канцерогенной активности диэтилэтаноламинной соли хлорсульфоксим-метила (Эллипс, 12,5 % в.р.) в хроническом эксперименте на крысах и мышах / Н.Н. Недопитанская, Е.А. Баглей, Е.В. Решавская // Современные проблемы токсикологии. –2004. –№ 1. –С. 37–43.
61. DPX-L5300 - a new cereal herbicide / D.T. Ferguson [ et al.] // Proc.Brit.Crop Prot.Conf. Weeds. –1985. –№ 1. –Р. 43–48.
62. Оценка тератогенной опасности пестицидов / Н.И. Щербакова, А.Я. Полуян, С.И. Катаскова.// Ихтиологические исследования на внутренних водоемах: междунар. науч. конф., 17 мая 2007 г. : сб тез. докл. / Мордовский университет.–Саранск, 2007. –С. 194–197.
63. Шепельская Н.Р. Оценка комбинированного действия компонентов препарата Харелли на репродуктивную функцию экспериментальных животных / Н.Р. Шепельская, В.П. Данилюк, Н.В. Толстова // Гигиена и санитария. –1993. –№ 8. –С. 67–69.

Поступила 13.05.09