

CO' CHẾ TÁC ĐỘNG VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA HÓA CHẤT BẢO VỆ THỰC VẬT GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT

Nguyễn Bá Tiếp¹, Bùi Ngân Tâm²

(1) Đại học Nông nghiệp Hà Nội

(2) Đại học Sư phạm Hà Nội 2

Tóm tắt:

Hóa chất gây rối loạn nội tiết (HCGRNT) là những chất làm thay đổi chức năng hệ nội tiết từ đó ảnh hưởng đến quá trình sinh trưởng và phát triển của người và động vật. HCGRNT trong đó có các hóa chất bảo vệ thực vật (HCBVTV) ngày càng được quan tâm trong nghiên cứu trong nhiều lĩnh vực như độc chất học môi trường, sinh sản, an toàn thực phẩm và ung thư. Bài viết này tóm tắt và hệ thống các cơ chế gây rối loạn nội tiết của HCBVTV bao gồm: (1) Ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp, giải phóng và vận chuyển, biến đổi các hormon steroid, (2) Tác động qua thụ thể hormone, (3) Ảnh hưởng đến tuyến giáp và (4) ảnh hưởng đến hệ thần kinh trung ương. Những kết quả nghiên cứu về ảnh hưởng của một số hóa chất bảo vệ thực vật thông qua hệ nội tiết cũng được giới thiệu. Đây là những thông tin cần thiết cho các chương trình bảo vệ sức khỏe cộng đồng và phát triển các hệ thống sản xuất nông nghiệp an toàn, bền vững ở Việt Nam

Từ khóa: Chất gây rối loạn nội tiết, cơ chế ảnh hưởng, hóa chất bảo vệ thực vật, sức khỏe cộng đồng

Abstract:

AFFECTING MECHANISMS AND EFFECTS OF ENDOCRINE DISRUPTOR PESTICIDES

Nguyen Ba Tiep¹, Bui Ngan Tam²

(1) Hanoi University of Agriculture

(2) Hanoi University of Pedagogy 2

Endocrine disrupting chemicals are compounds that alter the functioning of endocrine system and subsequently affect on different growth and development stages of human and animals. Endocrine disruptors including pesticides have gained a global attention in various fields such as environment toxicology, reproduction, food safety and cancer. This article reviews affecting mechanisms of endocrine disruptors including (1) Interfering steroid hormone synthesis, release, transport and metabolism (2) Effecting via hormone receptors, (3) Effecting the action of thyroid hormones, and (4) affecting on central nervous system. Adverse health effects of pesticides via endocrine disruption pathways and recent discoveries in endocrine disruption mechanisms of common pesticides are also be discussed. The information is necessary for the development of safe and sustainable agricultural systems and public health protection in Vietnam.

Keywords: Endocrine disruptors, affecting mechanisms, pesticides, public health.

1. MỞ ĐẦU

Sau khi DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane) được phát hiện vào năm 1939 [26] và đặc biệt sau cuộc cách mạng xanh vào thập kỷ 70, hàng loạt hóa chất bảo vệ thực vật (HCBVTV) đã ra đời và được sử dụng rộng rãi trên thế giới [6].

Bên cạnh việc đem lại những lợi ích to lớn cho loài người, HCBVTV đã được chứng minh là có tác động xấu đến môi trường. Một số HCBVTV tồn tại trong đất, nước, chất lắng cặn các thủy vực, tồn dư trong mô của các loài động vật, có mặt trong chuỗi thức ăn và ảnh hưởng đến các sinh vật tiêu thụ cuối cùng trong đó có con người và các động vật nông nghiệp [47]. Những tác động đó cho đến nay vẫn được quan tâm rộng rãi [20]. Theo thống kê của Tổ chức Lương thực và Nông nghiệp thế giới (FAO) [11], lượng thuốc diệt côn trùng được sử dụng ngày càng tăng, từ 0,49 kg/ha vào năm 1961 lên 2 kg/ha vào năm 2004. Đến năm 1992, Tổ chức Y tế Thế giới (WHO) [44] công bố số trường hợp nhiễm độc HCBVTV hàng năm là 3 triệu người và 220 ngàn người trong số đó bị tử vong.

Mốc thời gian quan trọng đối với công nghiệp sản xuất HCBVTV được đánh dấu khi cuốn sách “Silent Spring” (Mùa xuân tĩnh lặng – tạm dịch) của Rachel Carson viết về những tác động của HCBVTV đến môi trường sống, đến sức khỏe và sự tồn tại của nhiều loài động vật và con người được xuất bản năm 1962. Cuốn sách thu hút sự chú ý của thế giới và làm thay đổi chính sách của Mỹ trong quản lý sử dụng HCBVTV và đặc biệt là quyết định cấm sử dụng DDT cùng nhiều HCBVTV khác. Cho đến nay, mối liên quan giữa HCBVTV và nhiều bệnh (ung thư, dị ứng, rối loạn thần kinh, rối loạn sinh sản) được phát hiện. Nhiều bệnh là kết quả của những ảnh hưởng trực tiếp và gián tiếp của HCBVTV đến hệ nội tiết. Cũng như nhiều nhóm chất gây rối loạn nội tiết khác, mỗi loại HCBVTV có thể gây ảnh hưởng theo một hay một số cơ chế khác nhau.

2. HÓA CHẤT BẢO VỆ THỰC VẬT GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT

Chất gây rối loạn nội tiết (Endocrine disruptor compounds – EDCs) là các chất sau khi xâm nhập vào cơ thể có thể can thiệp vào quá trình sản sinh, giải phóng hormon cũng như ảnh hưởng đến quá trình vận chuyển, trao đổi, kết hợp các hormon từ đó làm tăng cường hay hạn chế tác dụng của hormon [15]. Các EDCs được quan tâm nghiên cứu nhiều nhất là những chất ảnh hưởng đến các hormon sinh dục estrogen, androgen, progesteron và hormon tuyến giáp.

Các thụ thể tiếp nhận hormon estrogen, androgen, hormon tuyến giáp là các protein thành viên của liên nhóm cơ quan thụ cảm nhân (nuclear receptor superfamily). Chúng thực hiện được chức năng khi kết hợp được với hormon. Phức hợp của hormon và receptor thông qua các yếu tố đáp ứng hormon (hormone response element) trên ADN dẫn đến quá trình sao mã, dịch mã của các gen đích và biểu hiện ở sự duy trì, phát triển và thực hiện chức năng của các cơ quan. Thật không may, những thụ thể này lại có thể chịu tác động của những chất không phải hormon. Chính vì vậy, các chất ngoại lai tác động đến chức năng cơ quan thông qua những thụ thể hormon được gọi là hormon ngoại sinh (xenohormones) và là những chất gây rối loạn nội tiết (endocrine disruptors). Ảnh hưởng của chúng bao gồm (1) gây tác động tương tự hormon, (2) cạnh tranh với hormon, (2) ức chế tác dụng của hormon. Trong bất cứ trường hợp nào các chất đó cũng đều ảnh hưởng đến tác dụng của các hormon do chính cơ thể sản sinh ra.

Những chất có khả năng gây rối loạn nội tiết này có thể là dược phẩm (như diethylstilbesterol), các chất thuộc nhóm dioxin, các polychlorinated biphenyls (PCBs) và nhiều chất hóa học tổng hợp khác trong đó có HCBVTV. Cho đến nay khoảng 105 hợp chất trong thuốc trừ dịch hại được cho là có khả năng gây rối loạn nội tiết, 46% trong số đó

là chất diệt côn trùng, 21% là thuốc diệt cỏ và 31% là thuốc diệt nấm. Nhiều chất trong số đó đã bị cấm sử dụng nhưng hiện vẫn có mặt trên thị trường thuốc bảo vệ thực vật tại nhiều quốc gia [3], [18], [23], [38]. Cũng như hormon tự nhiên, HCBVTV gây rối loạn nội tiết cho nhiều loại động vật từ bậc thấp đến bậc cao như các động vật không xương sống, các loài bò sát, cá, chim, động vật có vú và người

3. CƠ CHẾ GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT CỦA HÓA CHẤT BẢO VỆ THỰC VẬT

3.1. Ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp, giải phóng, vận chuyển và biến đổi các hormon steroid

Mỗi loại hormon có con đường tổng hợp và cấu trúc hóa học khác nhau. Bất kỳ tác động nào tới chuỗi phản ứng tổng hợp hormon đều gây ảnh hưởng đến toàn quá trình. Nhiều HCBVTV ảnh hưởng đến quá trình tổng hợp và biến đổi các hormon thuộc nhóm steroid. HCBVTV có tác động theo cơ chế này là imidazole (propiconazole, epoxiconazole, ketoconazole); fenarimol và một số thuốc thuộc nhóm Clo hữu cơ. Trong số này, ketoconazole có khả năng ức chế quá trình tổng hợp steroid. Fenarimol và prochloraz được cho là có khả năng ức chế aromatase, enzyme có tác dụng trong quá trình tổng hợp estrogen [3], [4]. Một số thuốc BVTV như methomyl, pirimicarb, propamocarb và iprodion có khả năng kích thích yếu với enzym này. Các nhóm nghiên cứu của Andersen và cộng sự, Vinggaard và cộng sự.[3], [38] cho rằng trong điều kiện *in vitro*, các hợp chất ức chế hoạt động của aromatase đều có khả năng làm thay đổi nồng độ của estrogen và androgen.

Thiram, sodium N-methyldithiocarbamate (SMD) và nhiều chất dithiocarbamate ức chế hoạt động của dopamine-beta-hydroxylase hạn chế phản ứng chuyển hóa dopamine thành norepinephrine dẫn đến thay đổi hoạt tính của catecholamine vùng dưới đồi thị, ảnh hưởng đến hormon LH và quá trình phát triển

nang trứng [12]. Nhiều HCBVTV tác động thông qua enzym monooxygenase và UDP-glucuronosyltransferase của gan. Những enzym này có tác dụng tăng cường quá trình loại thải chính các HCBVTV đó. Tuy nhiên, quá trình này lại ảnh hưởng đến sự hiện diện và tác dụng của hormon testosterone [29].

3.2. Tác động thông qua thụ thể hormon (hormone receptor)

Cũng như những nhóm hợp chất có khả năng gây rối loạn nội tiết khác, HCBVTV có khả năng kết hợp với estrogen receptor (ER), androgen receptor (AR). Khả năng nhận biết và tác động thông qua ER và AR của HCBVTV có thể được xác định khi HCBVTV được đưa vào môi trường có sự hiện diện của receptor tự nhiên từ dịch chiết tế bào đích [13] hay các receptor tái tổ hợp (recombinant receptors) trong vi khuẩn mang ER và AR [35]. Tuy nhiên, phương pháp này chỉ cho phép đánh giá khả năng kết hợp (hay ái lực) của HCBVTV với receptor thông qua tham chiếu là sự tiếp nhận của ER với 17-beta estradiol và AR với testosterone. Phương pháp không xác định được HCBVTV có tác dụng tương tự hormon (agonist) hay trái ngược hormon (antagonist). Phương pháp dùng gen chỉ thị (reporter gene assays) sử dụng các dòng tế bào nhân thật (eucaryote cell lines) hay nấm men (yeast cells) mang gen ER và AR có thể xác định được tác động này [45]. Các thuốc BVTV vừa có hoạt tính tương tự estrogen vừa kháng androgen được xác định là dieldrin, endosulfan, methiocarb và fenarimol trong khi prochloraz có hoạt tính đối kháng với cả estrogen và androgen [3]. Vinclozolin và dichlorvos có hoạt tính đối kháng androgen và cạnh tranh với testosterone trong phương pháp xác định khả năng kết hợp với AR [3]. Tế bào ung thư vú (MCF-7 cell) có tính mẫn cảm cao với các chất có hoạt tính estrogen và được dùng rộng rãi trong đánh giá sàng lọc các hóa chất gây rối loạn nội tiết, Nghiên cứu của Kim và cộng sự [16] cho thấy sumithrin (một

trong số các thuốc BVTV nhóm pyrethroid) có khả năng kích thích quá trình phân chia dòng tế bào này trong khi một số thành viên khác trong nhóm này gồm biolletthrin, fenvalerate và permethrin có ảnh hưởng ngược lại.

Bên cạnh đó, một số HCBVTV có thể kết hợp và hoạt hóa các thụ thể khác. Vonier và cộng sự xác định rằng endosulfan và alachlor có khả năng kết hợp với progesterone receptor [39]. Các nghiên cứu của Denison và cộng sự [8], Zhao và cộng sự [48] cho thấy hóa chất diệt côn trùng carbaryl (một chất trong nhóm carbamate) và chất diệt cỏ diuron có khả năng gây ảnh hưởng thông qua dioxin receptor (aryl hydrocarbon receptor; AhR).

Pregnane X receptor (PXR) và constitutive androstane receptor (CAR) đóng vai trò quan trọng trong quá trình điều khiển hormon steroid và những enzym có tác dụng biến đổi các hợp chất ngoại sinh khi được đưa vào cơ thể đồng thời ảnh hưởng đến các yếu tố vận chuyển trong gan và ruột. Cơ chế hoạt hóa PXR tương tự như với ER và AR. Sau khi PRX kết hợp với cơ chất, phức hợp cơ chất-PXR sẽ tương tác với yếu tố đáp ứng trên ADN dẫn đến biểu hiện của các gen. CAR được hoạt hóa với 2 cơ chế: kết hợp với cơ chất và chuyển vị trí vào nhân sau khi đã được thủy phân loại bỏ nhóm photphat. Như vậy cả hai receptor đều có thể can thiệp vào việc tiếp nhận các steroid nội sinh và ngoại sinh [17], [40]. Theo Kojima và cộng sự, nhiều HCBVTV có khả năng gây ảnh hưởng thông qua hai receptor này [19].

3.3. Ảnh hưởng đến tuyến giáp

Tuyến giáp tiết hai hormon triiodothyronine (T3) và thyroxine (T4) tham gia điều khiển quá trình trao đổi chất của cơ thể. Akhtar và cộng sự chứng minh rằng benzene hexachloride và malathion cũng như hai loại pyrethroid (có tên thương phẩm Karate và Talsta) làm giảm nồng độ huyết thanh của T3 và T4 đồng thời ảnh hưởng đến nồng độ hormon kích thích tuyến giáp thyrotropin của thùy trước tuyến yên [1]. Một số pyrethroid làm giảm tỷ lệ

nồng độ huyết thanh T4/T3 qua đó làm thay đổi ảnh hưởng của hormon tuyến giáp đến các quá trình trao đổi chất [7], [22]. Sugiyama và cộng sự [37] cũng cho rằng các HCBVTV như amitrole (aminotriazole), cyhalothrin, fipronil, ioxylin, pentachloronitrobenzene, prodiamine, pyrimethanil, ziram có ảnh hưởng ức chế hoạt động tiết hormon của tuyến giáp và thông qua đó ảnh hưởng đến trao đổi chất và ảnh hưởng đến quá trình phát triển của não. Cũng chính vì vậy, một số hội chứng thuộc hệ thần kinh liên quan đến tuyến giáp có thể do tác động của các chất gây rối loạn nội tiết trong đó có các HCBVTV từ giai đoạn bào thai. Ảnh hưởng của amitrole đến khả năng tiếp nhận iod của các tế bào tuyến giáp có thể giúp giải thích cơ chế làm thay đổi quá trình tổng hợp hormon của tuyến này [32].

3.4. Ảnh hưởng đến thần kinh trung ương

Thần kinh trung ương có vai trò điều hòa hormon và hành vi. Nếu vai trò điều hòa bị ảnh hưởng sẽ dẫn đến những rối loạn về hành vi và sinh sản. HCBVTV có tính độc đối với hệ thần kinh cũng có khả năng gây rối loạn chức năng của tế bào thần kinh. Hơn nữa, một số HCBVTV nhóm photpho hữu cơ và nhóm carbamate làm giảm hoạt tính của acetylcholinesterase, cản trở quá trình dẫn truyền xung động thần kinh. Ảnh hưởng này có thể liên quan đến tác động ức chế quá trình tiết gonadotrophic releasing hormone (GnRH) của vùng dưới đồi thị dẫn đến ảnh hưởng đến hoạt động tiết các hormon kích thích nang trứng và tổ chức kẽ của dịch hoàn từ đó ảnh hưởng đến sinh sản. Các bằng chứng thực nghiệm cũng cho thấy một số HCBVTV như vinclozolin có thể gây những biến đổi hành vi sinh dục trên động vật thí nghiệm thông qua tác động đến trục dưới đồi thị - tuyến yên - dịch hoàn [24].

Nhóm hóa chất chống dịch hại gây rối loạn nội tiết được quan tâm nhất là các chất tan trong lipid (lipophilic pesticides) và/hoặc có tính bền vững, không bị phá hủy hoặc không

bị mất hoạt tính dưới tác động của các quá trình trao đổi chất. Đặc biệt, các chất có chu kỳ bán phân giải kéo dài sẽ dẫn đến hiện tượng tồn dư trong mô bào thực vật, động vật dễ gây hại cho một hay nhiều mắt xích trong chuỗi thức ăn. Những HCBVTV tích tụ trong mô mỡ sẽ có khả năng xâm nhập vào cơ thể thế hệ sau qua nhau thai hay qua trứng. Đối với các chất nhóm này, những động vật ở mắt xích cuối trong chuỗi thức ăn như con người sẽ có nguy cơ chịu ảnh hưởng rất cao.

4. MỘT SỐ BIỂU HIỆN LIÊN QUAN ĐẾN HÓA CHẤT BẢO VỆ THỰC VẬT GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT

4.1. Ảnh hưởng đến sinh sản

Cho đến nay, ảnh hưởng rõ nhất của những HCBVTV gây rối loạn nội tiết là những ảnh hưởng đến sinh sản. Những thông tin đầu tiên về tác động của hormon ngoại sinh trong đó có HCBVTV về những ảnh hưởng đến quá trình mang thai, đến giới tính, phát triển sai lệch của các cơ quan thuộc hệ sinh sản biểu hiện ở trạng thái không rõ ràng về giới tính, dịch hoàn ẩn, giảm nồng độ và tăng tỷ lệ tinh trùng kỳ hình. Các nghiên cứu sau này đã từng bước định danh từng hợp chất gây hại ở những mức độ khác nhau.

Các thí nghiệm trên động vật cho thấy methoxychlor, DDT có ảnh hưởng đến quá trình phát dục và tỷ lệ sinh sản với liều rất thấp vì ái lực của cao của những chất này đối với ER. Palma và cộng sự [30],[31] chứng minh rằng endosulfan sulphate ảnh hưởng đến phát triển và biệt hóa giới tính của phôi trong khi linuron làm giảm khả năng tiết hormon của dịch hoàn [46]. Phôi, hệ nội tiết của thai nhi, trẻ sơ sinh và trẻ nhỏ là các đối tượng mẫn cảm hơn với HCBVTV. Phôi và bào thai chịu những tác động này thông qua tiếp nhận dinh dưỡng từ cơ thể mẹ qua nhau thai [41]. Thêm vào đó Przyrembel và

cộng sự chứng minh trẻ sau khi sinh vẫn có thể phải tiếp nhận HCBVTV từ mẹ qua sữa [33] và tiếp tục chịu những ảnh hưởng xấu của HVBVTV. Nếu chuột mẹ tiếp nhận cypermethrin trong thời kỳ bú sữa, thế hệ chuột đẻ con sẽ có những sai lệch trong phát triển dịch hoàn và sản xuất tinh trùng [42]. Nếu chuột đẻ tiếp xúc với cadmium, quá trình sản xuất hormon sinh dục đẻ bị ảnh hưởng [14]. Ở người, ảnh hưởng làm giảm cơ hội thụ thai do HCBVTV ở những đối tượng lao động có nguy cơ cao (tiếp xúc trực tiếp với HCBVTV) cũng đã được đề cập đến bởi Weidner và cộng sự [43].

Nhiều dẫn chất cũng như sản phẩm biến đổi của HCBVTV cũng có thể gây rối loạn nội tiết, thậm chí tác động còn mạnh hơn những chất “bố mẹ”. Oxon của methylparathion, chlorpyrifos và diazinon tác động đến hệ gen của tinh trùng mạnh hơn từ 10 đến 15 lần so với hợp chất ban đầu [34]. Một số dẫn chất thủy phân có tác dụng của vinclozolin như 2,4D vừa có tác động đến các tế bào đích của testosterone vừa có khả năng kết hợp với thụ thể estrogen [5].

Theo công bố gần đây của Wissem và cộng sự, các dữ liệu dịch tễ từ năm 2000 đến nay cũng cho thấy HCBVTV làm giảm chất lượng tinh dịch và giảm khả năng thụ thai. Những yếu tố chính quyết định mức độ ảnh hưởng do HCBVTV bao gồm tuổi, nghề nghiệp, chế độ dinh dưỡng [47].

4.2. Hóa chất bảo vệ thực vật và ung thư

Tương tự như các dữ liệu về ảnh hưởng của HCBVTV đến sinh sản, nhiều nghiên cứu dịch tễ về ảnh hưởng của HCBVTV đến một số loại bệnh ung thư, đặc biệt là các bệnh ung thư liên quan đến hormon. Ở phụ nữ, ung thư vú liên quan đến hoạt tính của hormon sinh dục. Sau thời kỳ mãn kinh, những chất có kích thích tương tự estrogen là một trong những nguyên nhân gây nên hay kích thích sự phát triển của các tế bào ung thư vú. Hàm lượng các chất PCBs, DDE và

DDT trong mô mỡ của phụ nữ mắc ung thư vú cao hơn so với ở phụ nữ không mắc bệnh này [10] trong khi đó hàm lượng DDE trong máu được cho là có mối liên hệ với ung thư vú. Mặc dù còn có nhiều tranh cãi về nguy cơ mắc ung thư vú cao ở nhóm người làm việc trong các ngành liên quan đến sản xuất và phân phối thuốc phòng chống dịch hại nhưng đã có nhiều nghiên cứu dịch tễ được công bố về mối nguy cơ này [25].

Mối liên hệ giữa nhiễm HCBVTV với ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới cũng đã được đề cập đến. Những nghiên cứu dịch tễ học đã khẳng định tỷ lệ ung thư tuyến tiền liệt cao với nhóm tham gia sản xuất nông nghiệp có sử dụng HCBVTV đặc biệt là DDT [9]. Các nghiên cứu tại Châu Âu và Mỹ đã khẳng định nguy cơ ung thư tuyến tiền liệt ở nam giới tiếp xúc với HCBVTV [2], [27]. Tuy nhiên, theo nhiều nhà khoa học, cần tiến hành những nghiên cứu tiếp theo để loại trừ ảnh hưởng của các yếu tố khác như tập quán ăn uống, thuốc lá, nguy cơ tiếp xúc với hóa chất không phải là thuốc BVTV đến tỷ lệ mắc ung thư tuyến tiền liệt ở nhóm này.

Đối với tuyến giáp, ngoài ảnh hưởng đến khả năng tiết hormon, HCBVTV như amitrol còn gây ung thư tuyến giáp [36]. Tương tự như vậy, alachlor, một chất diệt cỏ dạng aniline cũng có kích thích quá trình hình thành khối u tuyến giáp [21]).

5. CÁC PHƯƠNG PHÁP KIỂM TRA HCBVTV GÂY RỐI LOẠN NỘI TIẾT

HCBVTV vào cơ thể qua nhiều con đường khác nhau như (1) xâm nhập qua da, qua niêm mạc, qua không khí vào hệ hô hấp khi cơ thể tiếp xúc trực tiếp với HCBVTV; (2) theo thức ăn nước uống nếu HCBVTV có mặt trong nguồn nước, trong mô bào động thực vật làm thức ăn; (3) qua nhau thai để xâm nhập từ cơ thể mẹ vào bào thai; (4) qua sữa mẹ. Các loại mẫu cho kiểm tra mức sự

hiện diện và hàm lượng xâm nhập bao gồm mẫu sữa, mẫu máu, huyết thanh, nước tiểu, mẫu máu dây rốn (trong một số trường hợp), mẫu một số loại mô khác trong cơ thể như mô mỡ, mô gan... Loại mẫu được xác định phù hợp với tính chất lý, hóa của HCBVTV, đối tượng động vật nghiên cứu, môi trường sống và trạng thái tiếp xúc của đối tượng với nguồn HCBVTV.

Nhiều phương pháp hóa học, sinh học đã và đang được phát triển và ứng dụng trong nghiên cứu xác định sự có mặt và ảnh hưởng của HCBVTV đối với các loài động vật và người. Các phương pháp sàng lọc HCBVTV gây rối loạn nội tiết bao gồm các phương pháp *in vitro* và kiểm tra trên động vật thí nghiệm. Các phương pháp kiểm tra tác động trường diễn nhằm phát hiện các chất có hoạt tính hormon ở liều thấp, có khả năng tích tụ trong các mô bào đang tiếp tục được phát triển [28].

6. KẾT LUẬN

Các bằng chứng khoa học đã chứng minh tác động của nhiều loại HCBVTV đến môi trường, đến sức khỏe của động vật và người. Tác động đến hệ nội tiết là một trong những con đường gây ảnh hưởng của HCBVTV. Những biểu hiện rõ nhất bao gồm rối loạn sinh sản ở các giai đoạn và mức độ khác nhau; ảnh hưởng đến sinh trưởng, phát triển thông qua tác động đến tuyến giáp; kích thích ung thư và/hoặc là nguyên nhân gây ung thư phụ thuộc hormon. Mỗi HCBVTV có thể gây rối loạn nội tiết bằng một hay nhiều cơ chế khác nhau. Việc xác định danh mục các HCBVTV gây rối loạn nội tiết nhưng vẫn đang được sử dụng ở Việt Nam; ứng dụng và xác lập các quy trình phát hiện và đánh giá mức độ ảnh hưởng của các hóa chất này cần được thực hiện không những vì mục tiêu bảo vệ sức khỏe cộng đồng mà còn vì nền nông nghiệp bền vững, hòa nhập và phát triển.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Akhtar N., Kayani S.A., Ahmad M.M. (1996). Insecticide-induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rat. *J. Appl. Toxicol.* 16, 39-400.
2. Alavanja M.C., Sandler D.P., Lynch C.F. et al. (2005) Cancer incidence in the agricultural health study. *Scand. J. Work Environ. Health* 31, 39-45.
3. Andersen H.R., Cook S.J., Waldbillig D. (2002). Effects of currently used pesticides in assays for estrogenicity, androgenicity, and aromatase activity *in vitro*. *Toxicol Appl Pharmacol.* 179, 1-12
4. Ayub M and Levell M.J. (1990) The inhibition of human prostatic aromatase activity by imidazole drugs including ketoconazole and 4-hydroxyandrostenedione. *Biochem Pharmacol.* 40(7), 1569-1575.
5. Blair R.M., Fang H., Branham W.S. et al. (2000). The estrogen receptor relative binding affinities of 188 natural and xenochemicals: Structure diversity of ligands. *Toxicol. Sci.* 54, 138-153.
6. Briggs J. (2009) Green revolution. *Int Encycl. Hum. Geogr.* 634-638.
7. Cocco P. (2002) On the rumors about the silent spring. Review of the scientific evidence linking occupational and environmental pesticide exposure to endocrine disruption health effects. *Cad. Saude Publica.* 18, 379-402.
8. Denison M.S., Phelan D., Winter G.M., and Ziccard M.H. (1998). Carbaryl, a carbamate insecticide, is a ligand for the hepatic Ah(dioxin) receptor. *Toxicol Appl Pharmacol.* 152, 406-414.
9. Diamanti-Kandarakis E., Bourguignon J.P., Giudice L.C. et al. (2009). Endocrine-disrupting chemicals; an endocrine society scientific statement. *Endocr. Rev.* 30, 293-342.
10. Falck F., Ricci A., Wolff M.S., Godbold J., Deckers P. (1992). Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer. *Arch. Environ. Health* 47, 143-146.
11. FAOSTAT website, địa chỉ truy cập <http://www.fao.org/agriculture/crops/core-themes/theme/pests/pm/en/>
12. Goldman J.M., Stoker T.E., Cooper R.L., et al. (1994). Blockade of ovulation in the rat by the fungicide sodium N-methyldithiocarbamate: relationship between effects on the luteinizing hormone surge and alterations in hypothalamic catecholamines. *Neurotoxicol Teratol.* 16, 25-268.
13. Helbo V., Vandebroek M., Maghuin-Rogister G. (1994). Development of a radioreceptor assay for adrenergic agonist. *Arch Lebensmittelhyg.* 45, 57-61.
14. Ji Y.L., Wang H., Liua P. et al. (2011). Effects of maternal cadmium exposure during late pregnant period on testicular steroidogenesis in male offspring. *Toxicol Lett.* 205(1), 69-78.
15. Kavlock J.R., Daston G.P., Gerosa C. et al (1996). Research needs for risk assessment of health and environmental effects of sponsored workshop. *Environ Health Perspect.* 104(Suppl 4). 715-740
16. Kim IY, Shin JH, Kim HS et al. (2004) Assessing estrogenic activity of pyrethroid insecticides using in vitro combination assays. *J. Reprod. Dev.* 50, 245-255.
17. Kliewer S.A., Goodwin B., and Willson T.M (2002) The nuclear pregnane X receptor: a key regulator of xenobiotic metabolism. *Endocr Rev.* 23,687-702.
18. Kojima H., Katsura E., Takeuchi S. et al. (2004). Screening for estrogen and androgen receptor activities in 200 pesticides by in vitro reporter gene assays using Chinese hamster ovary cells. *Environ. Health Perspect.* 112, 524-531.
19. Kojima H., Takeuchi S., Nagai T. (2010). Endocrine-disrupting potential of pesticides

- via nuclear receptor and aryl hydrocarbon receptor. *J. Health Sci.* 56(4), 374-386.
20. Kolpin D.W., Thurman E.M., Linhart S.M. (2000) Finding minimal herbicide concentrations in ground water? Try looking for their degradates. *Sci. Total Environ.* 248, 115-122.
 21. Lee W.J., Hoppin J.A., Blair A. et al. (2004) Cancer incidence among pesticide applicators exposed to alachlor in the agriculture health study. *Am J Epidemiol.* 159(4) 373-380.
 22. Leghait J., Gayraud V., Picard-Hagen N. et al. (2009) Fipronil-induced disruption of thyroid function in rats is mediated by increased total and free thyroxine clearances concomitantly to increased activity of hepatic enzymes. *Toxicology* 255, 38-44.
 23. Lemaire G., Mnif W., Mauvais P. et al. (2006) Activation of alpha- and beta- estrogen receptors by persistent pesticides in reporter cell lines. *Life Sci.* 79, 1160-1169.
 24. Loutchanwoot P. (2007). Neuroendocrine effects of the endocrine disruptors vinclozolin and dequalin in the adult male rat. PhD Dissertation University of Goettingen Germany.
 25. Meeker J.D. (2010). Exposure to environmental endocrine disrupting compounds and men's health. *Maturitas* 66, 236-241.
 26. Mellanby K. (1992). The DDT story. *British Crop Protection Council: Hampshire, UK*,
 27. Ndong J.R., Blanchet P., Multigner L. (2009). Pesticides et cancer de la prostate: données épidémiologiques. *Bull. Cancer* 96, 171-180.
 28. Nguyen B.T., Luu V.C., Dana-Seidlova W. et al. (2010) In vitro assays and new animal models for assessment of estrogenic actions of plant-derived compounds and application for some Vietnamese herbal remedies. *J. Biotechnol.* 8(3A), 679-683.
 29. Nowicki H.G., Norman A.W. (1972) Enhanced hepatic metabolism of testosterone, 4-androsterone-3,17-dione, and estradiol-17 in chickens pretreated with DDT or PCB. *Steroids*. 19(1), 85-99.
 30. Palma P., Palma V.L., Matos C. et al. (2009a) Effects of atrazine and endosulfan sulphate on the ecdysteroid system of *Daphnia magna*. *Chemosphere* 74, 676-681.
 31. Palma P., Palma V.L., Matos C. et al. (2009b). Assessment of the pesticides atrazine; endosulfan sulphate and chlorpyrifos for juvenoid-related endocrine activity using *Daphnia magna*. *Chemosphere* 76, 335-340.
 32. Pan H, Sun Y and Zhang L (2011). The effects of amitrole on thyroglobulin and iodide uptake in FRTL-5 cells. *Toxicol Ind Health.* 27(2) 187-192.
 33. Przyrembel H., Heinrich-Hirsch B., Vieth B. (2000). Exposition to and the health effects of residues in human milk. *Adv Exp Med Biol* 478, 307-325.
 34. Salazar-Arredondo E., Solis-Heredia M., Rojas-Garcia E. et al. (2008). Sperm chromatin alteration and DNA damage by methylparathion; chlorpyrifos and diazinon and their oxon metabolites in human spermatozoa. *Reprod. Toxicol.* 25, 455-460.
 35. Scippo ML., Argiris C., Van de Weerd C. et al. (2004). Recombinant human estrogen, androgen and progesterone receptors for detection of potential endocrine disruptors. *Anal Bioanal Chem.* 378, 664-669.
 36. Stevens J.T. and Sumner D.D. (1991) Herbicides. In Handbook of pesticide toxicology. Hayes W. I. Jr and Laws E.R. Jr., Eds. *Academic Press, New York, NY* 8-4.
 37. Sugiyama S., Shimada N., Miyoshi H., Yamauchi K. (2005). Detection of thyroid system disrupting chemicals using in vitro and in vivo screening assays in *Xenopus laevis*. *Toxicol Sci.* 88, 367-374.
 38. Vinggaard A.M., Hnida C. et al. (2000) Screening of selected pesticides for inhibition of CYP19 aromatase activity *in vitro*. *Toxicol. In Vitro.* 14, 227-234.
 39. Vonier P.M., Crain D.A., McLachlan J.A. et al. (1996). Interaction of environmental chemicals with estrogen and progesterone

- receptors from oviduct of the American alligators. *Environment Health Perspect.* 104, 1318-1322.
40. Wada T, Gao J, Xie W.(2009). PXR and CAR in energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 20(6):273–279.
 41. Waliszewski S., Aguirre A.A., Infazon R.M., Siliceo J. (2000). Carry-over of persistent organochlorine pesticides through placenta to fetus. *Salud. Publica Mex.* 42, 384-390.
 42. Wang Z.H., Nie X.P., Yue W.J. (2011). Toxicological effects of cypermethrin to marine phytoplankton in a co-culture system under laboratory conditions. *Ecotoxicology London England.* 20(6), 1258-1267.
 43. Weidner I.S., Moller H., Jensen T.K., Skakkebaek N.E. (1998). Cryptorchidism and hypospadias in sons of gardeners and farmers. *Environ Health Perspect.* 106, 793-793
 44. WHO (2004). The Impact of Pesticides on Health: Preventing Intentional and Unintentional Deaths from Pesticide Poisoning. Địa chỉ truy cập: http://www.who.int/mental_health/prevention
 45. Willemsen P, Scippo ML, Kausel G. et al. (2004) Use of reporter cell lines for detection of endocrine-disrupter activity. *Anal Bioanal Chem.* 378, 655-663.
 46. Wilson V.S., Lambright C.R., Furr J.R. et al. (2009). The herbicide linuron reduces testosterone production from the fetal rat testis during both in utero and in vitro exposures. *Toxicol Lett.* 186, 73-77.
 47. Wissem M., Aziza I.H.H, Aicha B., Aghleb B. et al. (2011). Effect of Endocrine Disruptor Pesticides: A Review. *Int J Environ Res Public Health* 8(6), 2265–2303.
 48. Zhao B., Baston D.S., Hammock B. and Denison M.S., (2006). Interaction of diuron and related substituted phenylureas with the Ah receptor pathway. *Journal of Biochemistry and Molecular Toxicology* 20, 103-113.