

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ИДЕНТИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ

Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины (г. Киев)

shepelska.nr.medved@gmail.com

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в рамках НИР ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины» по теме «Научное обоснование современных нормативных требований к применению пестицидов и агрохимикатов: прогнозирование отдаленных эффектов действия (канцерогенного, мутагенного, тератогенной активности, репродуктивной токсичности, хронических интоксикаций)»; № государственной регистрации 0108U007458.

Методология изучения репродуктивной токсичности пестицидов как научная проблема возникла в середине 50-х годов, когда сформировалось понимание необходимости разработки методических подходов к изучению возможных нарушений репродуктивной функции под влиянием ксенобиотиков, поступающих в организм человека с пищей, водой, воздухом в течение всей его жизни. За рубежом усилиями международной группы учёных для этой цели был разработан методологический тест “Three Generation Reproductive Study” [1], который непрерывно эволюционировал и совершенствовался [2].

Согласно предложенной схеме эксперимента тестирование химических соединений предусматривало исследование репродуктивной функции как минимум трех поколений животных и 9 пометов. Несмотря на то, что в течении десятилетия этот методический подход использовался всеми ведущими зарубежными научными центрами мира, проблема оптимизации схемы эксперимента оставалась предметом широкой научной дискуссии, которая в конечном итоге привела к значительному пересмотру первоначальной схемы эксперимента. В настоящее время первоначальный методологический подход для оценки риска репродуктивной токсичности пестицидов трансформировался в наиболее широко используемую тест-систему “Two Generation Reproductive Toxicity Study”, предусматривающую исследование 2-х поколений и одного помёта в каждом поколении животных [3,4].

Помимо этой тест-системы существуют несколько методических подходов к идентификации репродуктивной токсичности химических соединений на одном поколении животных, оформленных в методических указаниях Европейской Организации экономического сотрудничества и развития (OECD) и Агентства по охране окружающей среды США (US EPA), например, OECD Guidelines 415 [5], 421 [6], 422 [7], 443 [8], Modified One-Generation Studies [9].

В перечисленных тест-системах основное внимание в исследованиях уделяется оценке качественных и количественных показателей, характеризующих способность к размножению у родительских особей,

то есть, фертильность, а также процессы развития потомства. Наряду с указанными тестами большой объем занимают гистоморфологические исследования тканей внутренних органов взрослых животных и потомства.

При этом необходимо подчеркнуть, что процессы функционирования гонад достаточно долгое время вообще не оценивались. Только к концу 90-х годов пришло понимание того, что в тест-системе нескольких поколений животных из поля зрения исследователей выпадают важнейшие параметры состояния репродуктивной системы. А именно: непосредственные показатели функционирования гонад, как самок, так и самцов.

В 1996 году группа экспертов в США опубликовала статью [10], которая начиналась словами: “До последнего времени способность соединений индуцировать повреждения мужской репродуктивной системы оценивалась на основании изучения фертильности в эксперименте на крысах или на мышах. Однако, в настоящее время обнаружено, что фертильность у грызунов **не самый чувствительный и надежный показатель** возможных нарушений”. Авторы статьи признали необходимость пересмотра протокола исследований, с целью включения в него оценки количественных и качественных параметров спермы. Пересмотр был осуществлен в 1998 году [11]. То есть, до этого репродуктивная токсичность оценивалась с помощью не самых чувствительных и надежных показателей.

Таким образом, оптимизация изучения репродуктивной токсичности пестицидов в тест-системе нескольких поколений животных сводилась к постепенному сокращению количества генераций и пометов, и к осознанию необходимости изучения состояния гонад. Эта тенденция сохраняется и в наши дни. Но, несмотря на значительное усовершенствование протоколов указанных исследований, по-прежнему необходимость в их дальнейшей рационализации остаётся актуальной. Так, одним из недостатков перечисленных подходов является невозможность идентификации органа мишени и половой избирательности к действию тестируемых соединений, поскольку экспозиции подвергаются одновременно и самки, и самцы. Поэтому при необходимости установления механизма токсического действия в ряде случаев требуются дополнительные эксперименты, в которых осуществляется перекрёстное спаривание затравленных животных с незатравленными (интактными) самками и самцами.

Несколько иной подход к изучению репродуктивной токсичности пестицидов существует в нашей стране. В Советском Союзе первые «Методические указания по гигиенической и токсикологической оценке новых ядохимикатов, предложенных для

внедрение в сельское хозяйство», были утверждены Главным Государственным санитарным инспектором СССР в 1957 году. Этими указаниями свыше 10 лет руководствовались исследователи при выполнении заданий Минздрава СССР по гигиенической оценке новых пестицидных препаратов.

В следующих «Методических указаниях по гигиенической оценке новых пестицидов» [12,13], в отличие от первых, были предусмотрены также методологические подходы к исследованию отдаленных последствий действия тестируемых соединений.

В разработке методологии изучения репродуктивной токсичности пестицидов принимали участие ведущие ученые нашей страны. И в отличие от методов исследований, разработанных к тому времени за рубежом, в нашей стране был разработан несколько иной подход к изучению репродуктивной токсичности пестицидов.

Принимая во внимание тот факт, что гонады, вспомогательные репродуктивные железы и нейроэндокринная система проявляют особую чувствительность к воздействию токсичных химических веществ, а также половые различия в чувствительности к токсичным факторам, основное внимание было сосредоточено на изучении гонадотоксической активности химических соединений и индуцированные ими возможные нарушения функции воспроизведения потомства у самок и самцов экспериментальных животных.

При изучении гонадотоксического эффекта воздействию подвергаются самки и самцы экспериментальных животных до спаривания, которые затем спариваются с интактными самками и самцами. Воздействие изучаемого агента на эмбриогенез в данном эксперименте исключается. Обнаруженные в процессе этих исследований нарушения развития потомства или репродуктивной функции четко увязываются с воздействием на предзародышевую стадию гаметогенеза, половые железы и другие репродуктивные органы.

Планирование эксперимента предусматривает получение информации о функции гонад, сексуальном поведении животных, способности к спариванию, зачатию, оплодотворению и плодовитости. Определяются также показатели пренатального развития потомства F1.

Изменения здесь могут проявляться замедлением или прекращением продукции герминативных клеток, образованием дефективных клеток со сниженной плодовитостью или оплодотворяющей способностью, производством клеток, несущих наследственные изменения в их генетическом аппарате или нарушение способности к нормальному развитию оплодотворенного яйца.

Необходимо при этом принимать во внимание, что токсическое действие на различные звенья процесса воспроизводства может осуществляться непосредственно воздействием на гонады и другие репродуктивные органы или в результате влияния на систему гипоталамус-гипофиз-гонады.

Все эти эффекты оцениваются как с помощью специальных морфо-функциональных тестов, морфометрических параметров состояния гонад, гистологических исследований, так и посредством изучения

результатов процесса воспроизведения потомства F1.

Здесь хотелось бы подчеркнуть, что, несмотря на то, что в настоящее время для скрининговой оценки опасности репродуктивной токсичности пестицидов в протокол обязательных исследований в тест-системе 2-х поколений животных включены также некоторые параметры спермы у самцов и эстральные циклы у самок, на наш взгляд, диагностический потенциал такого ценнейшего показателя репродуктивной системы у самок, как состояние эстрального цикла, используется далеко не полностью. В зарубежных исследованиях репродуктивной токсичности фирм производителей пестицидов представлены только длительность цикла и их количество. Не исследуются отдельные фазы цикла, их продолжительность и регулярность.

А ведь изменения гормонального статуса у самок, сопровождающиеся нарушением регулярности и чередования фаз полового цикла, независимо от механизма их происхождения, характеризуются нарушением баланса эстрогенов и прогестеронов. Генетическая близость структуры эстральных циклов у грызунов и менструальных у приматов (включая человека), обусловлена отсутствием видовой специфичности гормонов, что позволяет использовать столь простой и доступный метод для идентификации эндокринных деструкторов и экстраполировать на человека данные, полученные в экспериментах на самках грызунов.

Для сравнительной оценки диагностической ценности и чувствительности рассматриваемых подходов нами были проанализированы результаты собственных исследований гонадотоксической активности ряда пестицидов, обнаруживших избирательное токсическое действие на репродуктивную систему, и результаты изучения репродуктивной токсичности этих пестицидов в тестах 2-х и 3-х поколений (табл.).

Анализ представленных в **таблице** данных позволяет сделать следующие выводы.

При исследовании в тесте нескольких поколений два пестицида (10 %) – азоксистробин и карбоксин – в диапазоне изученных доз не оказали какого-либо обнаруживаемого токсического эффекта.

У пяти пестицидов (25 %) – α -циперметрин, манкоцеб, метрибузин, пиримифос-метил, хлормекват-хлорид – на фоне выявленных признаков системной токсичности отсутствуют зафиксированные нарушения функции репродуктивной системы.

Что касается оставшихся пятнадцати соединений (75 %), то у них в тест-системе 2-х или 3-х поколений были обнаружены репродуктивные эффекты. Это пестициды азоксистробин, беномил, бентазон, имазаил, карбендазим, карбоксин, лямбда-цигалотрин, метолахлор, тебуконазол, тетраконазол, тиабендазол, флутриафол, флуорохлоридон, хизалофоп-п-этил, хлоримурон-этил. Как видно из представленных данных, все эти соединения проявляют репродуктивную токсичность на уровне доз, вызывающих изменения показателей системной токсичности. Иными словами, выявленные репродуктивные эффекты не свидетельствуют об избирательности действия тестируемых соединений на репродуктивную систему и являются одним из проявлений общего токсического

Минимально действующие (LOEL)* и недействующие (NOEL/NOAEL)** уровни доз пестицидов в экспериментах по изучению репродуктивной токсичности с привлечением различных тест-систем

Пестициды (20)	Результаты собственных исследований в тест-системе по изучению гонадотоксичности	Результаты исследований фирм производителей в тест-системах 2-х и 3-х поколений животных [20 ppm ≈ 1 мг/кг массы тела (м.т.)]	Дополнительные данные литературы
Азоксистробин	NOAEL 6,0 мг/кг м. т. LOEL 30,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза при воздействии на ♂♂. Снижение индексов зачатия и фертильности при воздействии на ♀♀.	2 поколения: NOEL по системной токсичности – 300 ppm (15 мг/кг м. т.) LOEL – 1500 ppm (75 мг/кг м. т.) Гепатотоксический эффект у взрослых и у потомства, увеличение относительной массы семенников у F1a помёта. NOEL для репродукции > 1500 ppm – максимальная изученная доза [14].	Эндокрин-дисраптор. Снижение уровня 17β-эстрадиола, повышение уровня тестостерона в яичниках, нарушение оогенеза и фертильности у самок [15].
Альфа-циперметрин	NOAEL 0,2 мг/кг м. т. LOEL 2,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, снижение индекса оплодотворения и фертильности при воздействии на ♂♂ и нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстрогензависимой стадии эстрального цикла при воздействии на ♀♀.	Исследования проведены с циперметрином в двух экспериментах на 3-х поколениях. №1. NOEL 100 ppm (5 мг/кг м. т.) LOEL 500 ppm (25 мг/кг м. т.) Снижение потребления пищи и массы тела животных в постлактационном периоде. №2. NOEL для родительских поколений – 50 ppm (2,5 мг/кг м. т.) LOEL – 150 ppm (7,5 мг/кг м. т.) Снижение потребления пищи и массы тела [16].	Эндокрин-дисраптор. Эстрогенный эффект [17]
Беномил	NOAEL 2,0 мг/кг м. т. LOEL 10,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстрогензависимых стадий эстрального цикла при воздействии на ♀♀. Снижение индекса беременности у них.	2 поколения: NOAEL для ♂♂ 500 ppm (25 мг/кг м. т.) LOEL 3000 ppm (150 мг/кг м. т.) Эндокрин-дисраптор. Снижение потребления пищи и массы тела. Антиандрогенный эффект – нарушение процессов сперматогенеза, атрофия яичек, олигоспермия. NOAEL для ♀♀ 3000 ppm. LOEL 10000 ppm (500 мг/кг м. т.) Снижение потребления пищи и массы тела. NOAEL для потомства 500 ppm LOEL 3000 ppm. Снижение массы тела в период лактации [18].	Эндокрин-дисраптор. Повышение выработки эстрогена и активности ароматазы [17]. Эндокрин-дисраптор [19]. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников, нарушение процессов сперматогенеза при воздействии на ♂♂ [20,21,22].
Бентазон	NOAEL 1,0 мг/кг м. т. LOEL 3,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза при воздействии на ♂♂.	2 поколения: NOAEL для родительских поколений 800 ppm (40 мг/кг м. т.) LOEL 3200 ppm (160 мг/кг м. т.) Снижение массы тела. NOAEL для потомства 200 ppm (40 мг/кг м. т.) LOEL 800 ppm (10 мг/кг м. т.) Снижение массы тела крысят в лактационном периоде [23].	Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенная активность, нарушение процессов овуляции и стероидогенеза в яичниках [24].
Имазалил	NOAEL 0,5 мг/кг м. т. LOEL 5,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – нарушение процессов сперматогенеза, повышение внутриутробной гибели потомства.	2 поколения: NOAEL для родительских поколений 5,0 мг/кг м. т. LOEL 20,0 мг/кг м. т. Снижение массы тела [25]. NOAEL для потомства 20,0 мг/кг м. т. LOEL 80,0 мг/кг м. т. Уменьшение размера помётов, снижение индекса лактации.	Эндокрин-дисраптор. Ингибирует активность ароматазы в микросомах яичников [26]. Токсический эффект на потомство в пре- и ранний постнатальный периоды [27].
Карбендазим	NOAEL 2,5 мг/кг м. т. LOEL 10,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – атрофия и гипотрофия семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза, азоспермия, повышение внутриутробной гибели потомства.	3 поколения: NOAEL 500 ppm (25,0 мг/кг м. т.) LOEL 5000 ppm (250,0 мг/кг м. т.) Снижение общей массы помёта на 21 день лактации. NOEL для репродукции > 10000 ppm (> 500,0 мг/кг м. т. – максимальная изученная доза) [28].	Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – атрофия семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза, блокирует андрогенные рецепторы [20,29,30,31].

МЕТОДИ І МЕТОДИКИ

Карбоксин	<p>NOAEL 1,0 мг/кг м. т. LOEL 10,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстроген- и прогестеронзависимых стадий эстрального цикла при воздействии на ♀♀.</p>	<p>2 поколения: NOEL по системной токсичности 20 ppm (1,0 мг/кг м. т.). LOEL 200 ppm (10,0 мг/кг м. т.). Патология почек у F1b генерации. NOEL для репродукции > 600 ppm для ♀♀ (30,0 мг/кг м. т.) и > 400 ppm для ♂♂ (20,0 мг/кг м. т. -максимальные изученные дозы) [32].</p>	
Лямбда-цигалотрин	<p>NOAEL 0,3 мг/кг м. т. LOEL 3,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза, снижение фертильности у ♂♂.</p>	<p>3 поколения: NOAEL 2,0 мг/кг м. т. LOEL > 6,7 мг/кг м. т. (максимальная изученная доза) Снижение массы тела взрослых животных и выраженная системная токсичность у потомства во время лактации [33].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов: эстрогена и прогестерона [34]. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенных пузырьков, нарушение процессов сперматогенеза у ♂♂ [35].</p>
Манкоцеб	<p>NOAEL 5,0 мг/кг м. т. LOEL 25,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстроген- и прогестеронзависимых стадий эстрального цикла при воздействии на ♀♀. У ♂♂ – увеличение прекоитального интервала.</p>	<p>2 поколения: NOEL по системной токсичности 30 ppm (2,0 мг/кг м. т.). LOEL 120 ppm (8,0 мг/кг м. т.). Снижение массы тела, патология печени, почек, щитовидной железы, гипопифиз. NOEL для репродукции = 1200 ppm (60,0 мг/кг м. т. – максимальная изученная доза) [36].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор [19]. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, дегенерация семенных и эпидидимальных канальцев, нарушение процессов сперматогенеза у ♂♂ [37,38,39,40]. Нарушение фолликулогенеза [41]. Нарушение баланса гормона T4 у ♀♀ [42].</p>
Метолахлор	<p>NOAEL 5,0 мг/кг м. т. LOEL 15,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности прогестеронзависимой стадий эстрального цикла при воздействии на ♀♀.</p>	<p>2 поколения: NOEL 300 ppm (15,0 мг/кг м.т.). LOEL 1000 ppm (50,0 мг/кг м.т.). Снижение потребления пищи F1♀♀ и массы тела потомства F1, F2 [43].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Активация стероидных и ксенозондирующих ядерных рецепторов (SXR) [11] Антиандрогенный эффект – атрофия семенников, нарушение процессов сперматогенеза [20].</p>
Метрибузин	<p>NOAEL при воздействии на ♂♂ < 0,4 мг/кг м. т. (наименьшая изученная доза). LOEL 0,4 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, повышение внутриутробной гибели потомства. NOAEL при воздействии на ♀♀ 1,5 мг/кг м. т. LOEL 7,5 мг/кг м. т. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстрогензависимой стадии эстрального цикла.</p>	<p>3 поколения: NOEL по системной токсичности 30 ppm (1,5 мг/кг м.т.). LOEL 150 ppm (7,5 мг/кг м. т.). Снижение потребления пищи и массы тела, гистологические изменения ткани печени NOEL для репродукции > 750 ppm (37,5 мг/кг м. т. – максимальная изученная доза) [44].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Гипертиреозидизм, нарушение уровней соматотропных гормонов [17,19]</p>
Пиримифосметил	<p>NOAEL 0,5 мг/кг м. т. LOEL при воздействии на ♂♂ 5,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушения процессов сперматогенеза, повышение внутриутробной гибели потомства, снижение индекса беременности у интактных самок.</p>	<p>3 поколения: NOEL по системной токсичности 10 ppm (0,5 мг/кг м. т.) LOEL 100 ppm (5,0 мг/кг м. т.). Антихолинэстеразный эффект у F0 родительского поколения. NOEL для репродукции ≥ 100,0 ppm (максимальная изученная доза) [45]. 2 поколения: NOEL для репродукции > 12,0 мг/кг м. т. – максимальная изученная доза) [46].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза, снижение фертильности, разрежение клеток Лейдига и отек в семенниках при воздействии на ♂♂ [47].</p>

МЕТОДИ І МЕТОДИКИ

Тебуконазол	<p>NOAEL при воздействии на ♀♀ 5,0 мг/кг м. т. LOEL 10,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстроген- и прогестеронзависимой стадии эстрального цикла.</p>	<p>2 поколения: NOEL 300 ppm (21,6 – 33,9 мг/кг м. т.). LOEL 1000 ppm (70,0 мг/кг м. т.). Снижение массы тела взрослых животных, уменьшение размера помётов, снижение индекса лактации [48].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Ингибирует активность ароматазы, снижает выработку эстрогенов и увеличивает доступность андрогенов [17] Нарушение баланса половых гормонов [49].</p>
Тетраконазол	<p>NOAEL 0,5 мг/кг м. т. LOEL 1,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстроген- и прогестеронзависимой стадии эстрального цикла. Увеличение прекоитального интервала при воздействии на ♀♀ и ♂♂.</p>	<p>2 поколения: NOEL 70 ppm (5,9 мг/кг м.т.). LOEL 490 ppm (25 мг/кг м.т.). Снижение массы тела, гистологические изменения в печени, уменьшение размера помётов, снижение массы тела крысят в период лактации [50].</p>	<p>Возможный эндокрин-дисраптор [51].</p>
Тиабендазол	<p>NOAEL 10,0 мг/кг м. т. LOEL 30,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза, повышение внутриутробной гибели эмбрионов, снижение индекса фертильности и беременности у интактных самок при воздействии на ♂♂. Повышение внутриутробной гибели эмбрионов при воздействии на ♀♀.</p>	<p>2 поколения: NOEL по системной токсичности 10,0 мг/кг м. т. LOEL 30,0 мг/кг м. т. Снижение массы тела взрослых животных. NOEL для репродукции 30 мг/кг м. т. LOEL 90 мг/кг м. т. Снижение массы новорождённых [52].</p>	<p>Увеличение частоты анеуплоидных ооцитов [53,54].</p>
Флутриафол	<p>NOAEL 1,0 мг/кг м. т. LOEL 10,0 мг/кг м. т., Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности эстроген- и прогестеронзависимых стадий эстрального цикла, снижение индексов зачатия и фертильности, повышение внутриутробной гибели эмбрионов и плодов при воздействии на ♀♀.</p>	<p>2 поколения: NOEL 240 ppm (12 мг/кг м. т.). LOEL 1000 ppm (50 мг/кг м. т. -максимальная изученная доза). Снижение массы тела животных родительских поколений, жировое перерождение печени у взрослых и крысят [55].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Слабый ингибитор эстрогенов [17].</p>
Флуорохлоридон	<p>NOAEL < 0,9 мг/кг м. т. LOEL 0,9 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, повышение доимплантационной гибели эмбрионов, уменьшение размера помётов при воздействии на ♂♂.</p>	<p>3 поколения NOAEL по системной токсичности < 40 ppm (2,8 мг/кг м.т.). LOEL – 40 ppm Снижение массы тела у взрослых животных. NOAEL по репродукции – 40 ppm. LOEL – 400 ppm. Антиандрогенный эффект – снижение индекса фертильности, нарушение процессов сперматогенеза [56].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков, нарушение процессов сперматогенеза [57,58].</p>
Хизалофоп-п-этил	<p>NOAEL 0,2 мг/кг м. т. LOEL 1,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Нарушение баланса половых гормонов, приводящее к достоверному изменению продолжительности прогестерон-зависимой стадии эстрального цикла, повышение постимплантационной гибели эмбрионов и плодов при воздействии на ♀♀. Снижение массы тела плодов F₁ поколения у интактных самок при воздействии на ♂♂.</p>	<p>2 поколения: NOAEL по системной токсичности для взрослых животных 9.4-10,2 мг/кг м. т. (для ♂♂ и ♀♀, соответственно). LOEL 37,8 мг/кг м. т. – (максимальная изученная доза). Снижение массы тела. NOAEL для потомства 25 ppm (2,4- 2,6 мг/кг м. т. для ♂♂ и ♀♀, соответственно) LOEL 9.4-10,2 мг/кг м. т. Гепатотоксический эффект. NOAEL для репродукции 37,8 мг/кг м. т. [59].</p>	<p>Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – увеличивает эстрогенную активность у самцов, слабый ингибитор эстрогенов у самок [60].</p>
Хлоримурон-этил	<p>NOAEL при воздействии на ♀♀ > 2,0 мг/кг м. т. (максимальная изученная доза). LOEL при воздействии на ♂♂ 0,05 мг/кг м. т. NOAEL 0,01 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – снижение массы семенников и придатков.</p>	<p>2 поколения: NOAEL для взрослых животных > 2500 ppm (177,0 мг/кг м. т.). NOAEL для потомства 250,0 ppm (17,0 мг/кг м. т.). LOEL 2500 ppm. Снижение массы тела в период лактации, гистологические изменения в печени [61].</p>	

МЕТОДИ І МЕТОДИКИ

Хлормекват-хлорид	NOAEL 5,0 мг/кг м. т. LOEL 50,0 мг/кг м. т. Эндокрин-дисраптор. Антиандрогенный эффект – нарушение процессов сперматогенеза.	2 поколения: NOAEL по системной токсичности 300,0 ppm (23,0 мг/кг м. т.). LOEL 900 ppm (69,0 мг/кг м. т. – максимальная изученная доза). Снижение массы тела. NOAEL по репродуктивной токсичности = 900 ppm [62].	Эндокрин-дисраптор. Нарушение процессов сперматогенеза, уменьшение размера помета и массы плодов. [63].
-------------------	--	--	---

Примечание: * – LOEL – lowest-observed-effect-level; ** – NOEL – no-observed-effect-level/NOAEL – no-observed-adverse-effect-level.

го действия на организм животных. Качественный характер спектра обнаруженной патологии также подтверждает этот вывод. У десяти препаратов (азоксистробин, имазалил, карбендазим, карбоксин, лямбда-цигалотрин, метолахлор, тебуконазол, тетраконазол, тиабендазол, флутриафол) параметры репродуктивной токсичности ограничиваются проявлением системной токсичности для потомства в пре- и/или постнатальном периодах в дозах, токсичных для родительских поколений. Пестициды бентазон, хизалофоп-п-этил и хлоримурон-этил вызывают системный токсический эффект у потомства в дозах, нетоксичных для взрослых животных. И это вполне логично и объяснимо, поскольку развивающиеся организмы более чувствительны к токсическому влиянию химических агентов, чем сформировавшиеся [64-66]. И только у двух соединений (беномил и флуорохлоридон) на фоне проявления системной токсичности обнаружены присущие этим агентам свойства эндокрин-дисрапторов.

Значительно отличаются результаты, полученные при исследовании этих пестицидов в тест-системе по изучению гонадотоксичности. Как уже упоминалось, для сравнения были взяты соединения, проявившие избирательную токсичность для репродуктивной функции, то есть на уровне тестируемых доз в условиях проведенных экспериментов не наблюдалось признаков системного токсического действия. Как видно из приведенных данных, у всех изученных пестицидов (100 %) выявлена способность к деструктивному действию на функцию половых гормонов, которое характеризуется изменением массы семенников и придатков, ухудшением параметров спермы у самцов, а также нарушением периодичности и продолжительности отдельных стадий эстрального цикла у самок. А поскольку патологические изменения эндокринного характера в конечном итоге затрагивают процессы спермато- и оогенеза, это приводит к нарушению оплодотворяющей функции сперматозоидов у самцов и к нарушению способности к зачатию у самок, а также сопровождается пониженной жизнеспособностью эмбрионов и плодов на этапах до- и постимплантационного периода развития. В результате у 15 изученных соединений (75 %) обнаруживаются также такие изменения, как снижение индексов зачатия, оплодотворения, фертильности, беременности, увеличение продолжительности прекоитального интервала, повышение внутриутробной гибели эмбрионов и плодов (табл.).

Наличие эндокрин-деструктивного потенциала у изученных нами пестицидов, а также идентифицированную в наших исследованиях тесную взаимосвязь гормональных сдвигов и нарушений спермато- и оогенеза, подтверждают и данные литературы, приведенные в таблице.

Полученные нами результаты полностью коррелируют с данными ряда исследований, показавших, что наиболее уязвимыми стадиями репродуктивного процесса к действию эндокрин-дисрапторов являются стадии гаметогенеза и раннего развития плода [17,67-69].

Проведенные нами экспериментальные и сравнительные аналитические исследования, позволяющие сделать следующие выводы:

1. Избирательное и, следовательно, наиболее опасное действие пестицидов на репродуктивную систему детерминировано эндокрин-деструктивными свойствами тестируемых агентов.

2. Большая часть патологических изменений функции размножения при воздействии эндокрин-дисрапторов (нарушение сексуального поведения, снижения индексов зачатия и оплодотворения, снижения плодовитости, ухудшение параметров спермы, вплоть до азоспермии, пониженная жизнеспособность оплодотворенной яйцеклетки, повышенная внутриутробная гибель зародышей и плодов F1 поколения) обусловлена влиянием токсических соединений в период предзародышевой стадии гаметогенеза, что свидетельствует о научной обоснованности и адекватности режима воздействия и дизайна эксперимента при изучении гонадотоксической активности.

3. Среди пестицидов, обнаруживающих гонадотоксический эффект в минимальных изученных дозах, 20% избирательно влияет на самок, 45% – на самцов и 35% в одинаковой степени индуцируют гонадотоксический эффект и у самок, и у самцов.

4. Тест-система изучения гонадотоксичности пестицидов отвечает главным требованиям, обеспечивающим надёжность и объективность любой методологии исследования, это, в первую очередь, информативность, высокая чувствительность и разрешающая способность, научная обоснованность подходов, диагностическая ценность.

5. К преимуществам тест-системы изучения гонадотоксической активности следует отнести также возможность идентификации органа-мишени и половой избирательности к воздействию тестируемого соединения, а также, что немаловажно, относительно высокую экономическую эффективность.

6. Чувствительность, информативность и диагностическая ценность методологии изучения гонадотоксичности намного превосходят таковые при исследовании в тест-системах 2-х и 3-х поколений.

Література

1. Technical Report Procedures for the Testing of Intentional Food Additives to Establish Their Safety for Use. Second Report of the Joint FAO WHO Expert Committee of Food Additives. Food and Agricultural Organization World Health Organization. 1958. Series No 144.
2. Food and Drug Administration Advisory Committee on Protocols for Safety Evaluations: Panel on Reproduction Report on Reproduction Studies in the Safety Evaluation of Food Additives and Pesticide Residues. *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* 1970;16(1):264-96. Available from: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(70\)90183-3](https://doi.org/10.1016/0041-008X(70)90183-3)
3. Health Effects Test Guidelines. U.S. Environmental Protection Agency. Washington; 1982.
4. OECD. Test No. 416: Two-Generation Reproduction Toxicity. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4: Health Effects. 2001. Available from: http://www.oecdilibrary.org/environment/test-no-416-two-generation-reproduction-toxicity_9789264070868-en, accessed May 2011.
5. OECD Guidelines for the Testing of Chemicals. One-Generation Reproduction Toxicity Study. 26 May 1983. 8 p.
6. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Adopted by the Council on 27th July 1995. Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test. 10 p.
7. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Combined Repeated Dose Toxicity Study with the Reproduction/Developmental Toxicity Screening Test; Adopted: 22.03.96. 14 p.
8. OECD Guideline for the Testing of Chemicals. Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study. Adopted: 28 July 2011 Figure 1 corrected: 2 October 2012. 25 p.
9. Shakil A Saghir, Michael A. Dorato. Reproductive and developmental toxicity testing: Examination of the extended one-generation reproductive toxicity study guideline. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 2016;79:110-7.
10. Seed J, Chapin RE, Clegg ED, Dostal LA, Foote RH, Hurtt ME, et al. Methods for Assessing Sperm Motility, Morphology, and Counts in the Rat, Rabbit, and Dog: a Consensus Report. *Reprod Toxicol.* 1996 May-Jun;10(3):237-44.
11. Health Effects Test Guidelines. OPPTS 870.3800. Reproduction and Fertility Effects. U.S. Environmental Protection Agency; August 1998. 14 p.
12. *Metodycheskye ukazaniya po hygieny cheskoj otsenke novykh pestytsydyv.* Kyev; 1969. 160 s. [in Russian].
13. *Metodycheskye ukazaniya po hygieny cheskoj otsenke novykh pestytsydyv.* Kyev; 1988. 211 s. [in Russian].
14. Moxon ME. ICIA5504: Multigeneration Study in the Rat: Lab Project Numbers: CTL/P/4213: 5504/83: RR0604. Vol. Unpublished study prepared by Zeneca Central Toxicology Lab; 1994. 2127 p.
15. Cao F, Zhu L, Li H, Yu S, Wang C, Qiu L. Reproductive toxicity of azoxystrobin to adult zebrafish (*Danio rerio*). *Environ Pollut.* 2016 Dec;219:1109-21. DOI: 10.1016/j.envpol.2016.09.015
16. Hend RW, Hendy R, Flemming DJ. Toxicity Studies on the Insecticide WL 43467: A Three Generation Reproduction Study in Rats, TLGR.0188.78. Shell Toxicology Laboratory (Tunstall). p. 2-79.
17. Wissem Mnif, Aziza Ibn Hadj Hassine, Aicha Bouaziz, Aghleb Bartegi, Olivier Thomas, Benoit Roig. Effect of endocrine disruptor pesticides: a review. *Int J Environ Res Public Health.* 2011 Jun;8(6):2265-303. DOI: 10.3390/ijerph8062265
18. Mebus CA. Reproductive and Fertility Effects with DPX-T1991-529 (Benomyl) Multigeneration Reproduction Study in Rats. Haskell Laboratory; 2/21/91. Report No. 765-90.
19. Pocar P, Brevini TAL, Fischer B, Gandolfi F. The impact of endocrine disruptors on oocyte competence. *Reproduction.* 2003;125(3):313-25. DOI: 10.1530/rep.0.1250313
20. Traina ME, Ade P, Siepi G, Urbani E, Petrelli MG. A review of the effect of pesticide formulations on male fertility. *International Journal of Environmental Health Research.* 1994;4(1):38-47.
21. Hess RA, Moore BJ, Forrer J, Linder RE, Abuel-Atta AA. The fungicide benomyl (methyl 1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazolecarbamate) causes testicular dysfunction by inducing the sloughing of germ cells and occlusion of efferent ductules. *Fundam Appl Toxicol.* 1991 Nov;17(4):733-45.
22. Barnes TB, Verlangieri AJ, Wilson MC. Reproductive toxicity of methyl-1-(butylcarbamoyl)-2-benzimidazole carbamate (benomyl) in male Wistar rats. *Toxicology.* 1983 Sep;28(1-2):103-15.
23. Suter P. Report on the Two-Generation Reproduction Study with Bentazon Technical (ZST-no. 86/48) in the Rat. RCC Research and Consulting Company AG; March 9, 1989. RCC project no. 067757.
24. Orton F, Lutz I, Kloas W, Routledge EJ. Endocrine disrupting effects of herbicides and pentachlorophenol: in vitro and in vivo evidence. *Environ Sci Technol.* 2009 Mar 15;43(6):2144-50.
25. Van Cauteren H. 2-Generation Reproduction Study with 1 Litter Per Generation in Wistar Rats. Janssen Research Foundation, Beerse, Belgium; 10/26/92.
26. Sanderson JT. The steroid hormone biosynthesis pathway as a target for endocrine-disrupting chemicals. *Toxicol Sci.* 2006 Nov;94(1):3-21.
27. Tanaka T. Reproductive and neurobehavioral effects of imazalil administered to mice. *Reproductive Toxicology.* 1995;9(3):281-8.
28. International Programme on Chemical Safety. Environmental Health Criteria 149. Carbendazim. World Health Organization, Geneva; 1993.
29. Lu SY, Liao JW, Kuo ML, Wang SC, Hwang JS, Ueng TH. Endocrine-disrupting activity in carbendazim-induced reproductive and developmental toxicity in rats. *J Toxicol Environ Health A.* 2004 Oct 8;67(19):1501-15.
30. Morinaga H, Yanase T, Nomura M, Okabe T, Goto K, Harada N, et al. A benzimidazole fungicide; benomyl; and its metabolite; carbendazim; induce aromatase activity in a human ovarian granulosa-like tumor cell line (KGN). *Endocrinology.* 2004 Apr;145(4):1860-9.
31. Rajeswary S, Kumaran B, Ilangovan R, Yuvaraj S, Sridhar M, Venkataraman P, et al. Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats. *Reprod Toxicol.* 2007 Nov-Dec;24(3-4):371-80.
32. California environmental protection agency department of pesticide regulation medical toxicology branch summary of toxicology data carboxin Chemical Code № 1755, Tolerance № 301 SB 950 № 143 July 16, 1987 Revised 1/30/90, 4/9/93, 5/2/94: «2-Generation Reproduction Study with 1 Litter Per Generation in Wistar Rats.» (Van Cauteren, H., Janssen Research Foundation, Beerse, Belgium, 10/26/92: «Two-Generation Reproduction Study with Vitavax* in Rats (Two Litters/Generation)».
33. Milburn GM, Banham P, Godley MJ, Pigott G, Robinson M. Cyhalothrin: three generation reproduction study in the rat. Unpublished report No. CTL/P/906 from Central Toxicology Laboratory, Macclesfield, England. Submitted to WHO by Syngenta Crop Protection AG. 1984.
34. Zhao M, Zhang Y, Liu W, Xu C, Wang L, Gan J. Estrogenic activity of lambda-cyhalothrin in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environ Toxicol Chem.* 2008 May;27(5):1194-200. DOI: 10.1897/07-482.1
35. Al-Sarar AS, Abobakr Y, Bayoumi AE, Hussein HI, Al-Ghothemi M. Reproductive toxicity and histopathological changes induced by lambda-cyhalothrin in male mice. *Environ Toxicol.* 2014 May;29(7):750-62. DOI: 10.1002/tox.21802
36. Mancozeb: Two-Generation Reproduction Study in Rats. Rohm and Haas Toxicology Department; 3/17/88. Report No. 87R-020. Three Generation Reproduction Study on Rats Receiving Dithane M-45 in Their Diet. Medical College of Virginia; 11/12/65.
37. Kackar R, Srivastava MK, Raizada RB. Induction of gonadal toxicity to male rats after chronic exposure to mancozeb. *Ind Health.* 1997;35(1):104-11.
38. Joshi SC, Gulati N, Gajraj A. Evaluation of toxic impacts of mancozeb on testis in rats. *Asian Journal of Experimental Sciences.* 2005;19(1):73-83.
39. Ksheerasagar RL, Kaliwal BB. Temporal effects of mancozeb on testes, accessory reproductive organs and biochemical constituents in albino mice. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2003 Dec;15(1):9-17. DOI: 10.1016/j.etap.2003.08.006
40. Mathur N, Pandey G, Jain GC. Pesticides: A review of the male reproductive toxicity. *J. Herbal Med. Toxicol.* 2010;4(1):1-8.
41. Paro R, Tiboni GM, Buccione R, Rossi G, Cellini V, Canipari R, et al. The fungicide mancozeb induces toxic effects on mammalian granulosa cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2012 Apr 15;260(2):155-61. DOI: 10.1016/j.taap.2012.02.005

42. Axelstad M, Boberg J, Nellemann C, Kiersgaard M, Jacobsen PR, Christiansen S, et al. Exposure to the widely used fungicide mancozeb causes thyroid hormone disruption in rat dams but no behavioral effects in the offspring. *Toxicol Sci.* 2011 Apr;120(2):439-46. DOI: 10.1093/toxsci/kfr006
43. Two Generation Reproduction Study in Albino Rats With Metolachlor Technical. *ToxiGenics*; 8/31/81.
44. Porter MC, Jasty V, Hartnagel RE Jr. A Two-Generation Reproduction Study in Rats with Sencor Technical (Metribuzin). Miles Inc.; 9/23/88. Report № 98295.
45. Effect of Pirimiphos-Methyl (PP 511) on Reproductive Function of Multiple Generations in the Rat. Huntingdon Research Centre; 8/31/76. Report № ICI 63/76534.
46. Conclusion on the peer review of pirimiphos-methyl. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance pirimiphos-methyl finalized. 10 August 2005. EFSA Scientific Report 44. p. 1-53.
47. Ngoula F, Watcho P, Dongmo MC, Kenfack A, Kamtchouing P, Tchoumboué J. Effects of pirimiphos-methyl (an organophosphate insecticide) on the fertility of adult male rats. *Afr Health Sci.* 2007 Mar;7(1):3-9.
48. Eiben R, Bayer AG. Summary of toxicology data Tebuconazole Chemical Code № 3850, Tolerance № 51951 SB 950 № New A.I. March 28, 2003: «HWG 1608: Two-Generation Study in Rats»; Toxicology Division, Federal Republic of Germany; 11/12/87. Report No. 91064.
49. Taxvig C, Hass U, Axelstad M, Dalgaard M, Boberg J, Andeasen HR, et al. Endocrine-disrupting activities in vivo of the fungicides tebuconazole and epoxiconazole. *Toxicol Sci.* 2007 Dec;100(2):464-73.
50. Ryle PR, Masters RE, Offer JM, Dawe IS, Anderson A. A Study of the Effect of M 14360 (Technical) on Reproduction Function of Two Generations in the Rat. Huntingdon Research Centre Ltd., Huntingdon, Cambridgeshire, PE18 6ES, England; 2/18/91. Report No. AGR 46/9076.
51. Sparling DW, Greg Linder, Christine A. Bishop, Sherry K. Krest, editors. *Ecotoxicology of amphibians and reptiles.* CRC Press; 2010. p. 500-1.
52. Dr. L. David Wise. Two-Generation Dietary Reproduction Study in Rats. Merck Institute for Therapeutic Research, Merck Research Laboratories, Merck & Co., Inc., West Point, PA. 21 May 1992. Report № TT № 90-733-0.
53. Mailhes JB, Young D, Aardema MJ, London SN. Thiabendazole-induced cytogenetic abnormalities in mouse oocytes. *Environ Mol Mutagen.* 1997;29(4):367-71.
54. Schmid TE, Xu W, Adler ID. Detection of aneuploidy by multicolor FISH in mouse sperm after in vivo treatment with acrylamide, colchicine, diazepam or thiabendazole. *Mutagenesis.* 1999 Mar;14(2):173-9.
55. Doe JE. Flutriafof: Two Generation Reproduction Study in the Rat. Imperial Chemical Industries PLC, Central Toxicology Laboratory, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire, UK, Laboratory; 04/17/86. Report No. CTL/P/1368, CTL Study No. RR0229.
56. CLH report Proposal for Harmonised Classification and Labelling. Based on Regulation (EC) No 1272/2008 (CLP Regulation), Annex VI, Part 2. International Chemical Identification: 3-chloro-4-(chloromethyl)-1-[3-(trifluoromethyl) phenyl] pyrrolidin 2-one; Flurochloridone. Version number: 2. Date: 29 September 2017. (Downs, J.R., Minor, J.L. (1983) (IIA. 5.6.1).
57. Xu L, Zhao Q, Lou D, Chang X, Xiao P, Hong X, et al. Oral exposure of fluorochloridone caused testes damage of Sparague-Dawley rats. *Chinese journal of industrial hygiene and occupational diseases (Zhonghua Lao Dong Wei Sheng Zhi Ye Bing Za Zhi).* 2014 Jul;32(7):516-20.
58. Zhang S, Cheng X, Wang Y, Fan J, Li R, Zhou S, et al. Ninety day toxicity and toxicokinetics of fluorochloridone after oral administration in rats. *Int J Environ Res Public Health.* 2015 May 6;12(5):4942-66. DOI: 10.3390/ijerph120504942
59. Conclusion on the peer review of quizalofop-P. Conclusion on pesticide peer review. Conclusion regarding the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance quizalofop-P (considered variants quizalofop-P-ethyl and quizalofop-P-tefuryl). Issued on 26 November 2008. 216 p. EFSA Scientific Report (2008) 205.
60. Zhu LZ, Qi SZ, Cao FJ, Mu XY, Yang Y, Wang C. Quizalofop-P-ethyl exposure increases estrogen axis activity in male and slightly decreases estrogen axis activity in female zebrafish (*Danio rerio*). *Aquat Toxicol.* 2017 Feb;183:76-84. DOI: 10.1016/j.aquatox.2016.12.011
61. US EPA – Pesticides; Chlorimurone US EPA Archive document. Memorandum. 03.05.1986.
62. IPCS INCHEM. Joint meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group. Rome, 20-29 September 1999. CHLORMEQUAT (addendum).
63. Li C, Jin F, Yu H. Reproductive toxicity of chlormequat chloride to mice. *Journal of Environment and Health.* 2011;8:004.
64. Birnbaum LS, Fenton SE. Cancer and developmental exposure to endocrine disruptors. *Environ Health Perspect.* 2003 Apr;111(4):389-94.
65. Goldman L, Falk H, Landrigan PJ, Balk SJ, Reigart R, Etzel RA. Environmental pediatrics and its impact on government health policy. *Pediatrics.* 2004 Apr;113(4 Suppl):1146-57.
66. Sharpe RM. Pathways of endocrine disruption during male sexual differentiation and masculinisation. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006 Mar;20(1):91-110.
67. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, Georget V, Paris F, Jeandel C, et al. Environmental xenoestrogens; antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol.* 2001 Jun 10;178(1-2):99-105.
68. Skakkebaek NE. Endocrine disruptors and testicular dysgenesis syndrome. *Horm Res.* 2002;57 Suppl 2:43.
69. Hardell L, Bavel B, Lindström G, Eriksson M, Carlberg M. In utero exposure to persistent organic pollutants in relation to testicular cancer risk. *Int J Androl.* 2006 Feb;29(1):228-34.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ РІЗНИХ МЕТОДОЛОГІЧНИХ ПІДХОДІВ ДО ІДЕНТИФІКАЦІЇ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ПЕСТИЦИДІВ

Шепельська Н. Р., Колянчук Я. В.

Резюме. Проведена порівняльна оцінка результатів власних досліджень репродуктивної токсичності двадцяти пестицидів в тест-системі вивчення гонадотоксичної активності з даними фірм-виробників в тест-системах на 2-х і 3-х поколіннях тварин. Показана більш висока чутливість, інформативність та діагностична цінність методології вивчення гонадотоксичної активності хімічних сполук у порівнянні з методологією досліджень на 2-х і 3-х поколіннях тварин.

Ключові слова: методологічні підходи, тест-система вивчення гонадотоксичної активності, тест-системи на 2-х і 3-х поколіннях тварин, репродуктивна токсичність, пестициди.

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОЛОГИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ К ИДЕНТИФИКАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ

Шепельская Н. Р., Колянчук Я. В.

Резюме. Проведена сравнительная оценка результатов собственных исследований репродуктивной токсичности двадцати пестицидов в тест-системе изучения гонадотоксической активности с данными фирм-изготовителей в тест-системах 2-х и 3-х поколений животных. Показана более высокая чувствительность, информативность и диагностическая ценность методологии изучения гонадотоксической активности химических соединений по сравнению с методологией исследований на 2-х и 3-х поколениях животных.

Ключевые слова: методологические подходы, тест-система изучения гонадотоксической активности, тест-системы 2-х и 3-х поколений животных, репродуктивная токсичность, пестициды.

COMPARATIVE ANALYSIS OF DIFFERENT METHODOLOGICAL APPROACHES TO THE REPRODUCTIVE TOXICITY HAZARD IDENTIFICATION OF PESTICIDES

Shepelskaya N. R., Kolianchuk Y. V.

Abstract. Results of own reproductive toxicity studies of twenty pesticides in gonadotoxic activity assessment test were compared with data obtained in test-systems of two and three generation reproduction toxicity studies in the rats. For the comparative analysis, the compounds that had a toxic effect on the reproductive system in the test system for assessing gonadotoxic activity but not showing signs of systemic toxicity were selected. Among these compounds, when tested in 2- and 3-generations test systems, 5 pesticides (α -cypermethrin, mancoceb, metribuzin, pyrimifos-methyl, chloromequat chloride) had a systemic toxic effect, but did not show reproductive toxicity. In ten compounds (azoxystrobin, imazalil, carbendazim, carboxin, lambda-cyhalothrin, metolachlor, tebuconazole, tetraconazole, thiabendazole, flutriafol), the parameters of reproductive toxicity are limited to the manifestation of embryotoxicity and systemic toxicity for offspring at doses toxic to the parental generations. Pesticides bentazone, quizalofop-p-ethyl and chlorimuron-ethyl cause a systemic toxic effect in offspring in doses not toxic to adult animals. And only in two agents (benomyl and flurochloridone) along with manifestation of systemic toxicity, the properties of endocrine disruptors were found. In the test system for assessing gonadotoxic activity, the ability to destructive effect on the function of sex hormones was revealed in all studied pesticides. This ability characterized by a change in the testes and epididymis weight, deterioration of the sperm parameters, and violation of the periodicity and duration of the estrous cycle stages. In 15 studied compounds, such changes as decrease in male and female conception index, fertility index and gestation index, an increase in the duration of the precoital interval and the pre- and postimplantation death are also found. The presence of endocrine-disruptor potential in the studied pesticides is confirmed by the literature data given in the article. The results obtained showed a higher sensitivity, informativity and diagnostic significance of the gonadotoxic activity assessment methodology in comparison with the methodology of studies in 2- and 3- generation reproduction toxicity studies.

Key words: methodological approaches, gonadotoxic activity assessment test, 2- and 3-generations test systems, reproductive toxicity, pesticides.

Рецензент – проф. Катрушов О. В.

Стаття надійшла 19.07.2018 року