

ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ ВОСЬМИ ОБРАЗЦОВ ПЕСТИЦИДА КАРБЕНДАЗИМА

Н.Р. Шепельская, Л.П. Иванова, Л.И. Григоренко

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. *Цель.* Изучение и оценка гонадотоксической активности восьми образцов генериков карбендазима, воспроизводимых различными фирмами КНР.

Методы. Исследования проведены в экспериментах на самцах и самках крыс Wistar Han при ежедневном внутривенном введении с помощью зонда в течение 10–11 недель самцам и 9 недель самкам в дозах 0,0–1,0–2,5–5,0–25,0 мг/кг массы тела. За две недели до окончания периода экспозиции изучалось состояние эстрального цикла у самок, а по окончании периода воздействия — морфо-функциональные показатели состояния половых желез у самцов. Животные, получавшие карбендазим, спаривались с интактными самками и самцами, и у них изучали показатели репродуктивной функции.

Результаты. Все восемь образцов пестицидов оказали токсическое влияние на репродуктивную функцию самцов крыс в дозе 25,0 мг/кг массы тела. Патологические изменения затрагивают преимущественно морфо-функциональные показатели состояния семенников и их придатков, а также процессы сперматогенеза, что приводит к пониженной жизнеспособности эмбрионов на этапе доимплантационного периода развития потомства F1 и к нарушению оплодотворяющей функции сперматозоидов у самцов.

Выводы. Выявлена потенциальная возможность неблагоприятного воздействия пищевого контаминанта карбендазима на репродуктивное здоровье человека при несоблюдении гигиенических регламентов его содержания в пищевых продуктах. Безопасной недеиствующей дозой (NOEL) по репродуктивной токсичности в условиях проведенных экспериментов является доза 1,0 мг/кг массы тела.

Ключевые слова: карбендазим, гонадотоксичность, репродуктивная токсичность.

Вступление. Приоритетная и крайне важная задача превентивной токсикологии — предупреждение вредного воздействия токсических веществ на здоровье человека. Основным источником токсического влияния химических соединений на человека в настоящее время выступают антропогенные факторы окружающей среды, загрязняющие воздух, продукты питания, воду. Весомый вклад в суммарное поступление токсичных соединений в организм человека вносят пищевые добавки и остаточные количества химических средств защиты растений. При этом необходимо отметить, что такому влиянию, как правило, подвергаются большие группы населения, вплоть до популяции в целом. В этой связи становится понятной чрезвычайная ответственность органов системы здравоохранения в оценке риска допустимых в окружающую среду различных ксенобиотиков, в том числе химических средств защиты растений. «Оценка риска — это процесс, с

помощью которого дается научное заключение о потенциальной возможности тестируемого агента вызвать токсический эффект у человека и устанавливаются безопасные уровни его воздействия» [1]. Один из главных компонентов оценки риска химических веществ, в частности пестицидов и пищевых добавок, — идентификация опасности, предполагающая получение и оценку данных о токсичности тестируемого соединения с последующей экстраполяцией экспериментально полученных данных на человека и установлением безопасных уровней воздействия — Reference Dose (RfD) или Reference Concentration (RfC). Представленные в настоящем сообщении исследования генериков карбендазима, загрязняющего пищевые продукты в качестве пестицида, проведены с целью идентификации опасности и оценки риска репродуктивной токсичности для человека восьми образцов этого препарата, воспроизводимых различными фирмами КНР.

Фунгицид карбендазим (синонимы — бавистин, фунабен, колфуго, дерозал, олгин, БМК) [N-(Бензимидазолил-2)-О-метилкарбамат] — относится к производным бензимидазола. Фунгицидные свойства бензимидазолов были открыты Клопингом в 1960 г. Первым препаратом из этой группы, получившим широкое применение, был тиабендазол. В 1968 г. фирмой «Дюпон» (США) был синтезирован и внедрен беномил [2]. В дальнейшем было обнаружено, что БМК, будучи полупродуктом его синтеза и одним из главных метаболитов, сам обладает высокой противогрибковой активностью, что и послужило основанием для производства ряда эффективных фунгицидных препаратов на его основе. Механизм действия бензимидазолов определяется карбендазимной частью их молекул и связан с ингибированием образования эргостерола в клетке грибов и нарушением ее жизнедеятельности.

Карбендазим связывается с макромолекулами тубулина — белка, полимеризующегося в микротрубочки. Микротрубочки участвуют в процессах ядерного и клеточного деления, в поддержании структуры клеток, их внутренней организации, в перемещении органелл. Нарушение их образования приводит к нерасхождению хроматид при делении ядра и последующим нарушениям внутренней организации клеток. Также вещества этой группы за счет своих метаболитов могут ингибировать биосинтез нуклеиновых кислот ДНК и РНК и процессы дыхания [2].

Хотя точный механизм действия до сих пор неясен, предполагается, что карбендазим, по-видимому, связывается с неуказанным сайтом на тубулине и подавляет динамику сборки микротрубочек. Это приводит к остановке клеточного цикла на фазе G2/M и индукции апоптоза, благодаря чему в последние годы карбендазим исследуется как перспективное противоопухолевое лекарственное средство [3].

Карбендазим по параметрам острой пероральной токсичности относится к 4 классу опасности, ЛД₅₀ для крыс > 10000 мг/кг массы тела, при воздействии на кожу > 2000 мг/кг массы тела. При субхроническом воздействии (90 дней) NOAEL (No-Observed-Adversed-Effect Level) для собак — 10 мг/кг массы тела. В хронических экспериментах NOEL для крыс и собак — 22 мг/кг массы тела. Основным в

характере токсического действия карбендазима является гепато- и гонадотоксический (угнетение сперматогенеза) эффекты [4].

Материалы и методы исследований. Все образцы карбендазима технического были предоставлены заказчиками однократно на весь курс исследований. Чистота всех изученных образцов составляла 98 %.

Документация на методы синтеза изучаемого соединения и методы определения представленного образца, его состав, химическую идентичность, чистоту, стабильность и другие параметры, необходимые для его характеристики, принадлежит заказчику, который несет за нее полную ответственность.

Перед началом эксперимента 20,0 г изучаемого вещества было отобрано в плотно закупоренную стеклянную емкость и хранилось в тех же условиях, что и основная масса изучаемого соединения. Эта навеска хранится в архиве отдела токсикологии и медико-биологических исследований.

Схема исследований. Исследования репродуктивной токсичности образца № 1 выполнены на 250 крысах Вистар обоего пола. Препарат вводился ежедневно (кроме субботы и воскресенья) внутривентрикулярно с помощью металлического зонда в виде водной суспензии шести группам животных, по 25 самцов и 25 самок в каждой, в течение 10 недель самцам и 9 недель самкам. Параллельно с контрольными и подопытными животными содержались интактные самцы и самки (100 шт.), предназначенные для спаривания.

Изучение репродуктивной токсичности образца № 2 выполнено на 200 крысах Wistar Han обоего пола. Препарат вводился ежедневно (кроме субботы и воскресенья) внутривентрикулярно с помощью металлического зонда в виде водной суспензии шести группам животных, по 20 самцов и 20 самок в каждой, в течение 11 недель самцам и 9 недель самкам. Параллельно с контрольными и подопытными животными содержались интактные самцы и самки (80 шт.), предназначенные для спаривания.

По окончании запланированного периода затравки по 10 подопытных и контрольных самцов из каждой группы использовались для изучения морфо-функциональных показателей. Оставшиеся подопытные самцы спаривались с интактными самками, контрольные самцы — с контрольными самками. На 20-й

день беременности самок умерщвляли и у них определяли показатели, характеризующие репродуктивную функцию.

На протяжении последних 2-х недель периода затравки у самок изучали цикличность и продолжительность эстрального цикла. По окончании затравки подопытные самки спаривались с интактными самцами, контрольные самки — с контрольными самцами. На 20-й день беременности самок умерщвляли и у них регистрировали показатели, характеризующие состояние функции воспроизведения потомства.

Исследования репродуктивной токсичности каждого из образцов № 3–8 выполнены на 120 крысах Wistar Han обоего пола. Препараты вводились ежедневно (кроме субботы и воскресенья) внутривенно с помощью металлического зонда в виде водной суспензии трём группам животных, по 20 самцов в каждой, в течение 10 недель. Параллельно с контрольными и подопытными животными содержались интактные самки (60 шт.), предназначенные для спаривания.

По окончании запланированного периода затравки по 10 подопытных и контрольных самцов из каждой группы использовались для изучения морфо-функциональных показателей. Оставшиеся подопытные самцы спаривались с интактными самками. На 20-й день беременности самок умерщвляли и у них определяли показатели, характеризующие репродуктивную функцию.

Все животные, вскрывавшиеся в ходе эксперимента, подвергались тщательному макроскопическому исследованию. У 10 самцов из подопытных и контрольной групп определяли коэффициенты относительной массы семенников и придатков.

Животные. Крысы Wistar Han (самцы и самки) были получены из питомника SPF

животных ДП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя».

Адаптационный период продолжался от 5 до 7 дней, в течение которого животные адаптировались к новым условиям и переходили на рацион вивария центра. За животными осуществлялось ежедневное наблюдение. Перед началом воздействия масса тела самцов составляла от 110 до 140 г, масса самок была от 95 до 115 г.

Условия содержания животных. Животные были размещены в специально оборудованном помещении, доступ в которое был ограничен. Комната была обеспечена принудительной вентиляцией (12 объемов в час), которая исключала рециркуляцию воздуха. Температура и относительная влажность воздуха регистрировались ежедневно, колебания температуры составляли от 20 до 25 °С, влажности — от 40 до 60 %. Освещение было естественным.

Обеспечение водой. Животные получали питьевую воду без ограничения из стеклянных бутылок объемом 0,5 литра через стеклянные наконечники.

Рацион. На протяжении всего эксперимента крысы получали ad libitum сбалансированный гранулированный автоклавированный корм производства Альтромин (Германия).

Тип клеток и количество животных в клетке. Животные содержались в клетках типа Т4. Корпус клетки (40x30x15 см) изготовлен из полисульфурана (материала устойчивого к автоклавированию), сверху накрыт металлической съемной решеткой. Подстилка из стерилизованной, не хлорированной пищевой бумаги сменялась 2 раза в неделю. Клетки мылись и обеззараживались 1 раз в неделю.

В различные стадии эксперимента максимальное количество крыс в одной клетке было:

Стадии исследования	Количество животных	
	самки	самцы
1) Период адаптации	5	5
2) Затравка	5	5
3) Изучение функциональных показателей состояния гонад	5	5
4) Спаривание	2	1
5) Самки до 20-го дня беременности	3	

Затравка препаратом. Полученные животные были распределены по клеткам и наблюдались в течение периода адаптации. При наличии признаков какой-либо патологии или значительном отклонении от средней массы животные выбраковывались. Каждому животному был присвоен индивидуальный номер, маркировка осуществлялась нанесением меток однопроцентным водно-спиртовым раствором метиленового синего и насыщенным водным раствором пикриновой кислоты.

На клетку наклеивалась этикетка с указанием названия пестицида, номера исследования, номеров животных, пола, номера группы и величины дозы испытуемого соединения.

Исследуемое соединение вводили экспериментальным животным в виде свежеприготовленной водной суспензии внутривенно с помощью зонда.

Дозы. Во всех экспериментах подопытные и контрольные животные получали карбендазим в следующих дозах (табл. 1):

Параллельно с контрольными и подопытными животными содержались интактные самцы и самки, предназначенные для спаривания. Интактные животные были также распределены по группам и промаркированы.

Приготовление вводимого раствора и введение. Для приготовления рабочих суспензий ежедневно готовились растворы изучаемого соединения. Растворы вводились из расчета по 0,5 мл на 100 грамм массы тела животных. Контрольным животным вводилась дистиллированная вода с эмульгатором в эквивалентных количествах.

Введение осуществлялось с помощью зонда из нержавеющей стали с оливой на конце

(модифицированная игла для инъекций, ГОСТ 25377-82) диаметром 1,6 мм и длиной 60 мм, насаженного на медицинский шприц объемом 2 или 5 мл (ГОСТ 64-1863-80).

Признаки общетоксического действия. Все животные на протяжении всего периода исследования ежедневно обследовались с целью регистрации каких-либо видимых признаков реакции на воздействие изучаемого соединения.

Масса тела. Подопытных самцов взвешивали еженедельно в течение всего периода затравки. Подопытных самок взвешивали еженедельно до периода спаривания и на 0, 6, 13 и 20 дни post coitum.

Эстральные циклы. В течение последних 2-х недель периода затравки у подопытных самок ежедневно исследовали вагинальные мазки с целью определения продолжительности всего эстрального цикла, частоты и длительности его отдельных стадий. Мазки также готовили с первого дня подсаживания интактных самцов к подопытным самкам и подопытных самцов к интактным самкам для определения момента спаривания.

Морфо-функциональные показатели состояния семенников. По окончании запланированного периода затравки из подопытных групп в произвольном порядке отбирали 10 самцов, которые подвергались исследованию морфо-функционального состояния гонад. Животных взвешивали, умерщвляли, вскрывали брюшную полость, извлекали правый семенник, отделяли придаток семенника, тщательно освобождая от жировой ткани, и взвешивали извлеченные органы. Заранее готовили лабораторные пробирки с 2-мя мл

Таблица 1

Дозовый режим введения карбендазима подопытным животным

№ образцов	№ группы	Дозовый уровень, мг/кг массы тела	Количество животных
1	1 (самцы + самки)	0,0	25 + 25
	2 (самцы + самки)	5,0	25 + 25
	3 (самцы + самки)	25,0	25 + 25
2	1 (самцы + самки)	0,0	20 + 20
	2 (самцы + самки)	2,5	20 + 20
	3 (самцы + самки)	25,0	20 + 20
4, 6	1 (самцы)	0,0	20
	2 (самцы)	1,0	20
	3 (самцы)	10,0	20
3, 5, 7, 8	1 (самцы)	0,0	20
	2 (самцы)	2,5	20
	3 (самцы)	25,0	20

физиологического раствора в каждой, которые маркировали в соответствии с количеством и номерами подопытных самцов и содержали в микротермостате типа МТ-03 при температуре 37 °С.

Затем на подогретое часовое стекло наливали около 0,5 мл физиологического раствора из соответствующей пробирки, помещали в него придаток, рассекали его вдоль, после чего физиологический раствор вместе с рассеченным эпидидимусом возвращали в ту же пробирку, тщательно соскабливая стеклянной палочкой остатки тканей. Содержимое пробирки интенсивно встряхивали и погружали в водяной термостат.

После этого образовавшуюся взвесь сперматозоидов лейкоцитарным меланжером набирали до первой метки и разводили физиологическим раствором (температура 37 °С) до 2-й метки, меланжер встряхивали, спускали 2 капли и образованной суспензией заполняли подогретую до 35–37 °С камеру Горяева (модель 851, МРТУ 64-1-816-63) для счета форменных элементов крови. В 100 больших квадратах подсчитывали общее количество сперматозоидов и количество двигающихся спермиев. Определяли количество аномальных сперматозоидов.

Процедура спаривания. По окончании запланированного периода затравки 10 подопытных самцов спаривали с интактными самками, а подопытных самок — с интактными самцами (в соотношении 2 самца к 5 самкам). Каждое утро на протяжении периода спаривания готовили вагинальные мазки для каждой самки, которые исследовали на наличие сперматозоидов. День обнаружения спермиев в вагинальном содержимом самки принимался за 0 день беременности. После установления факта спаривания самку отсаживали в отдельную клетку и прекращали взятие мазков. Продолжительность периода спаривания не превышала 3-х недель.

Прекоитальный интервал. Определяли время, прошедшее от момента подсаживания самцов к самкам до момента установления факта оплодотворения.

Показатели репродуктивной способности. На 20-й день беременности интактных самок, спаренных с подопытными самцами и подопытных самок, забеременевших от интактных самцов, умерщвляли, вскрывали брюшную полость, извлекали и вскрывали матку,

затем подсчитывали и регистрировали для каждой самки:

- а) общее количество желтых тел в яичниках;
- б) количество мест имплантации;
- в) количество резорбированных зародышей и плодов;
- г) количество мертвых плодов;
- д) количество живых плодов;
- е) наличие грубых аномалий развития у плодов;
- ж) среднюю массу плодов;
- з) общую массу пометов.

Терминальные исследования. Подопытные самцы, спаривавшиеся с интактными самками, и интактные самцы, подсаженные к подопытным самкам, по окончании периода спаривания исключались из эксперимента.

Всех забеременевших самок умерщвляли на 20-й день беременности. Оплодотворенных, но не забеременевших самок, умерщвляли на 20-й день предполагаемой беременности.

Самок, у которых в течение 3-х недель спаривания факт оплодотворения так и не был зарегистрирован, в случае отсутствия явных признаков беременности умерщвляли, вскрывали и исследовали через три недели после окончания периода спаривания.

Умерщвление животных осуществлялось путем помещения их в камеру с парами хлороформа.

Макропатология. Все подопытные самцы и самки, вскрывавшиеся в ходе эксперимента, подвергались макроскопическому обследованию. Процедура вскрытия включала в себя ознакомление с результатами наблюдения за животными в течение эксперимента и обследование внутренних органов грудной и брюшной полостей. Регистрировали обнаруженные изменения и отклонения. Семенники и придатки семенников от 10 подопытных и контрольных самцов выделяли и взвешивали.

Обработка данных. Данные были представлены в виде средних групповых значений (\bar{X}) со стандартной ошибкой среднего значения ($\pm S\bar{X}$) (там, где это было необходимо), вычисленной по следующей формуле:

$$\pm S\bar{X} = \sqrt{\frac{\sum(x - \bar{x})^2}{(n-1)n}}$$

где X — индивидуальное значение показателя в вариационном ряду (помет рассматривался в качестве статистической единицы),

\bar{X} — среднее групповое значение показателя, n — число измерений.

Масса тела. Статистическая обработка значений массы тела для самок и самцов была проведена для каждого срока взвешивания.

Эстральный цикл. Были подсчитаны средние значения и стандартные ошибки среднего значения продолжительности эстрального цикла и каждой его стадии для контрольных и подопытных групп самок.

Прекоитальный интервал. Значение прекоитального интервала высчитывалось по формуле:

$$\Sigma \frac{(\text{День периода спаривания}) \times (\text{к-во самок, спарившихся в этот день})}{\text{Общее количество спарившихся самок}}$$

Количество сперматозоидов (общее и подвижных). Подсчитанное в 100 больших квадратах камеры Горяева число сперматозоидов умножали на 100 000 и получали количество спермиев, содержащихся в 2-х мл суспензии.

Способность к спариванию и плодовитость. Для каждой группы и пола животных были определены следующие индексы:

$$\text{Индекс спаривания} = \frac{\text{Кол-во спарившихся ж-х}}{\text{Кол-во спаривавшихся ж-х}} \times 100$$

$$\text{Индекс зачатия} = \frac{\text{Кол-во забеременевших ж-х}}{\text{Кол-во спарившихся ж-х}} \times 100$$

$$\text{Индекс ферильности} = \frac{\text{Кол-во забеременевших ж-х}}{\text{Кол-во спаривавшихся ж-х}} \times 100$$

$$\text{Индекс беременности} = \frac{\text{Кол-во самок с живыми плодами}}{\text{Кол-во забеременевших самок}} \times 100$$

Анализ массы внутренних органов. Средние групповые значения и средние квадратические ошибки были подсчитаны для абсолютной и относительной массы внутренних органов, выделенных при вскрытии животных.

Статистическая оценка. Статистическая значимость межгрупповых различий всех показателей ($P < 0,05$), за исключением индексов, спаривания, зачатия, ферильности и беременности, оценивалась по критерию t-теста Стьюдента. При оценке значимости межгрупповых различий величин упомянутых индексов ($P < 0,05$) использовался критерий Пирсона кси-квадрат в таблицах контингентности с поправкой Йейтса.

Результаты

Образец № 1

Самцы. Карбендазим в испытанных дозах не оказывал влияния на общее состояние подопытных самцов и не вызывал смертности животных. Регистрация массы тела в течение эксперимента показала, что испытуемый препарат не оказывает влияния на этот показатель.

Вместе с тем макроскопическое обследование семенников и придатков обнаружило значительное увеличение случаев видимой патологии этих органов при воздействии препарата в большей дозе по сравнению с контролем. У самца № 1 обнаружен абсцесс правого придатка семенника, у самца № 2 — гипотрофия левого придатка, у самцов № 4 и № 9 — гипотрофия обоих придатков, у самца № 5 — абсцесс левого придатка, у самца № 6 — атрофия семенников и придатков, азоспермия.

Наблюдались отклонения в величине абсолютной и относительной массы семенников и придатков семенников, общего количества сперматозоидов, подвижных и патологических спермиев у самцов, получавших дозу карбендазима 25 мг/кг массы тела (табл. 2). В группе самцов, получавших меньшую дозу, при изучении морфо-функциональных показателей состояния половых желез не обнаружено патологических изменений.

Оплодотворяющая способность самцов и их плодовитость, о которых судили по индексам спаривания, зачатия, ферильности и беременности интактных самок, оказались ниже в обеих подопытных группах. Более того, в третьей подопытной группе снизился такой устойчивый показатель, как индекс беременности. Карбендазим в большей дозе оказал отрицательное влияние на репродуктивную способность самцов, о которой судили по показателям состояния репродуктивной функции забеременевших от них интактных самок. Количество живых плодов в этой группе, число погибших до имплантации зародышей, а также процент доимплантационной гибели достоверно отличались от уровня контроля (табл. 2).

Самки. Карбендазим не оказал влияния на общее состояние самок, получавших препарат. Гибели, связанной с воздействием препарата, не наблюдалось. Карбендазим также не оказал отрицательного влияния на массу тела самок в период затравки и беременности. У подопытных самок не отмечалось

Суммарные морфо-функциональные показатели состояния семенников у самцов, подвергавшихся воздействию образца карбендазима № 1, и репродуктивные показатели забеременевших от них самок

Показатели	Стат. показатели	Доза карбендазима, мг/кг		
		0,0	5,0	25,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	97,10 7,0	98,40 7,5	49,40 ³⁾ 9,6
Количество подвижных спермиев, млн.	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	38,10 5,1	36,70 5,0	11,75 ²⁾ 2,9
% подвижных сперматозоидов	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	38,20 4,3	35,40 3,7	19,50 ³⁾ 3,2
% патологических форм	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	0,40 0,2	0,46 0,2	1,24 ¹⁾ 0,3
Масса семенников, г	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	3,48 0,1	3,54 0,1	2,63 ¹⁾ 0,3
Масса придатков, г	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	1,31 0,02	1,25 0,03	1,02 ⁴⁾ 0,01
Коэффициент относительной массы семенников	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	9,23 0,3	9,36 0,3	7,60 ¹⁾ 0,7
Коэффициент относительной массы придатков	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	3,49 0,1	3,30 0,1	2,94 ³⁾ 0,2
Индекс спаривания, %	\bar{X}	100	96	92
Индекс зачатия, %	\bar{X}	100	88	91
Индекс фертильности, %	\bar{X}	100	84	84
Индекс беременности, %	\bar{X}	100	100	95
Количество живых плодов в помете	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	12,6 0,6	11,8 0,8	10,2 ²⁾ 0,9
Число/% погибших до имплантации зародышей	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	1,9/12,7 0,4/2,6	3,1/3,2 0,5/1,1	4,4 ³⁾ /22,7 ¹⁾ 0,8/4,3

1) — $P < 0,05$ по отношению к контролю

2) — $P < 0,02$ по отношению к контролю

3) — $P < 0,01$ по отношению к контролю

4) — $P < 0,001$ по отношению к контролю

значительных отклонений в частоте и продолжительности эстрального цикла и каждой его стадии по сравнению с контролем.

Величины индексов спаривания и фертильности во всех группах животных, получавших карбендазим, достоверно не отличались от контроля. Способность к зачатию у самок подопытных групп практически была одинаковой с таковой у контрольных самок. Индекс беременности также не изменялся.

В третьей подопытной группе наблюдались достоверные отличия ряда изучаемых показателей состояния репродуктивной функции

по сравнению с контролем. Снижалось количество живых плодов (10,0±0,8; 12,6±0,6, $P < 0,01$), увеличивалась абсолютная и относительная доимплантационная гибель (5,1±1,1; 1,9±0,4, $P < 0,01$). Снижалась общая масса пометов (38,3±2,4; 46,7±2,1, $P < 0,01$).

Образец № 2

Самцы. Карбендазим в испытанных дозах не оказывал видимого влияния на общее состояние подопытных самцов и не вызывал смертности животных. Регистрация массы тела подопытных и контрольных животных

показала, что испытуемый препарат не оказывает отрицательного влияния на динамику массы тела самцов обеих подопытных групп.

При макроскопическом обследовании семенников и придатков не обнаружено видимой патологии этих органов. При изучении морфо-функциональных показателей состояния половых желез наблюдается достоверное снижение величин средне-групповых значений абсолютного количества и процента подвижных сперматозоидов, а также общего количества спермиев, абсолютной и относительной массы семенников и абсолютной массы придатков семенников у подопытных самцов третьей группы по сравнению с контролем. Во второй группе подопытных самцов зарегистрирована тенденция к снижению общего количества сперматозоидов, а также абсолютного и относительного количества подвижных спермиев, которая не достигает уровня достоверности (табл. 3).

Оплодотворяющая способность самцов и их плодовитость, о которых судили по индексам спаривания, зачатия и фертильности интактных самок, в третьей группе имели тенденцию

к понижению, хотя достоверно не отличались от контроля. Обращает на себя внимание снижение индекса беременности у интактных самок в обеих подопытных группах (94 % в третьей группе и 89 % во второй группе при 100 % в контроле), что означает полную гибель эмбрионов и плодов у одной и двух самок, соответственно.

Самки. Карбендазим не оказал влияния на общее состояние самок, получавших препарат. Клинических проявлений токсического действия карбендазима не отмечалось. Регистрация массы тела показала, что тестируемый препарат не индуцирует снижения массы тела подопытных самок по сравнению с контролем ни в одном из периодов эксперимента.

В течение 2-х недельного периода наблюдения за эстральным циклом у подопытных самок не зафиксировано статистически достоверных изменений продолжительности цикла. Однако продолжительность стадии метаэструс в третьей подопытной группе самок была достоверно увеличена по сравнению с контролем (1,4±0,1; 1,1±0,1, P < 0,05). Величины индексов спаривания, зачатия, фертильности и бере-

Таблица 3

Суммарные морфо-функциональные показатели состояния семенников у самцов, подвергавшихся воздействию образца карбендазима № 2

Показатели	Стат. показатели	Доза карбендазима, мг/кг		
		0,0	2,5	25,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	180,9 9,4	162,7 7,8	125,6 ⁴⁾ 7,8
Количество подвижных спермиев, млн.	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	180,9 9,4	67,1 5,3	44,9 ⁴⁾ 4,0
% подвижных сперматозоидов	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	44,5 1,2	40,2 2,1	35,8 ³⁾ 2,0
% патологических форм	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	0,6 0,1	0,8 0,3	0,7 0,3
Масса семенников, г	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	3,2 0,1	3,3 0,1	2,9 ¹⁾ 0,1
Масса придатков, г	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	1,1 0,02	1,1 0,03	1,0 ¹⁾ 0,03
Коэффициент относительной массы семенников	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	9,1 0,2	9,3 0,3	8,2 ²⁾ 0,2
Коэффициент относительной массы придатков	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	3,1 0,1	3,0 0,1	2,9 0,1

Примечание:

1) – P < 0,05 по отношению к контролю

2) – P < 0,02 по отношению к контролю

3) – P < 0,01 по отношению к контролю

4) – P < 0,001 по отношению к контролю

менности в групах животных, получавших карбендазим, статистически значимо не изменялись по сравнению с контролем. Что касается таких показателей, как количество желтых тел, число живых плодов в помете, гибель до и после имплантации, масса плодов, то можно сделать заключение, что ни в одной из подопытных групп не обнаружено статистически достоверных изменений изучавшихся показателей по сравнению с контролем.

Образец № 4

Карбендазим в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг м.т. не оказывал видимого влияния на общее состояние подопытных самцов, не вызывал смертности животных и не оказывал отрицательно-

го влияние на динамику массы тела самцов обеих подопытных групп.

При макроскопическом обследовании семенников и придатков не обнаружено видимой патологии этих органов. При изучении морфо-функциональных показателей состояния половых желез у животных, получавших большую дозу препарата, наблюдается достоверное увеличение величин средне-групповых значений относительной массы семенников и их придатков по сравнению с контролем. Во второй группе подопытных самцов зарегистрировано статистически достоверное увеличение коэффициентов относительной массы семенников и абсолютной и относительной массы их придатков (табл. 4).

Таблица 4

Суммарные морфо-функциональные показатели состояния семенников у самцов, подвергавшихся воздействию образца карбендазима № 1, и репродуктивные показатели забеременевших от них самок

Показатели	Стат. показатели	Доза карбендазима, мг/кг				
		Контроль	Образец № 4		Образец № 6	
			0,0	1,0	10,0	1,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	142,9 5,88	135,70 8,37	133,30 7,16	137,00 9,07	124,10 ¹⁾ 6,42
Количество подвижных спермиев, млн.	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	57,00 4,20	68,70 6,02	54,20 3,89	60,80 5,86	55,70 3,86
% подвижных сперматозоидов	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	39,73 2,05	50,75 ²⁾ 3,40	40,59 1,95	43,87 2,71	44,72 2,00
% патологических форм	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	0,48 0,18	0,66 0,16	0,66 0,31	0,60 0,28	0,57 0,22
Масса семенников, г	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	3,09 0,06	3,30 0,09	3,17 0,09	3,18 0,06	3,11 0,09
Масса придатков, г	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	1,05 0,02	1,19 ³⁾ 0,04	1,10 0,04	1,04 0,02	1,04 0,02
Коэффициент относительной массы семенников	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	9,69 0,22	10,32 ¹⁾ 0,19	10,66 ³⁾ 0,24	9,50 0,26	9,88 0,27
Коэффициент относительной массы придатков	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	3,29 0,07	3,72 ³⁾ 0,11	3,70 ³⁾ 0,11	3,12 0,09	3,29 0,06
Индекс спаривания,%	\bar{X}	100	100	100	95	100
Индекс зачатия,%	\bar{X}	95	80	65 ¹⁾	68 ¹⁾	75
Индекс фертильности,%	\bar{X}	95	80	65 ¹⁾	65 ¹⁾	75
Индекс беременности,%	\bar{X}	100	100	85	92	100
Среднее количество погибших до имплантации и зародышей на самку	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	1,47 0,28	1,88 0,45	3,15 ¹⁾ 0,71	1,15 0,35	2,00 0,50
% доимплантационной гибели	\bar{X} $S\bar{x}\pm$	13,25 2,83	15,50 3,81	30,34 ²⁾ 6,66	16,23 5,95	18,32 5,06

Примечание:

¹⁾ – $P < 0,05$ по отношению к контролю, ²⁾ – $P < 0,02$ по отношению к контролю

³⁾ – $P < 0,01$ по отношению к контролю

Оплодотворяющая способность самцов и их плодовитость, о которых судили по индексам зачатия, фертильности и беременности интактных самок, в третьей подопытной группе достоверно снижались по сравнению с контролем. Из 20 интактных самок, спарившихся с самцами этой группы, забеременели только 13, у двух из которых наблюдалась полная гибель зародышей и плодов. Средне-групповые значения таких показателей в этой группе, как абсолютное и относительное количество погибших до имплантации зародышей, достоверно превышали таковые в контроле.

Во второй подопытной группе также наблюдалась тенденция к снижению индексов зачатия и фертильности (табл. 4).

Образец № 6

Карбендазим в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг м.т. не оказывал видимого влияния на общее состояние подопытных самцов, не вызывал смертности животных и не оказывал отрицательного влияние на динамику массы тела самцов обеих подопытных групп.

При макроскопическом обследовании семенников и придатков не обнаружено видимой патологии этих органов. При изучении морфо-функциональных показателей состояния половых желез у животных, получавших большую дозу препарата, наблюдается достоверное снижение величины средне-группово-

го значения общего количества спермиев.

Оплодотворяющая способность самцов и их плодовитость в подопытных группах снижалась по сравнению с контролем, достигая достоверности во второй подопытной группе по индексам зачатия и фертильности. В этой же группе у одной из 12 забеременевших самок зарегистрирована полная гибель плодов (табл. 4).

Образец № 3

Карбендазим в дозах 2,5 и 25,0 мг/кг м.т. не оказывал видимого влияния на общее состояние подопытных самцов, не вызывал смертности животных и не оказывал отрицательного влияние на динамику массы тела самцов обеих подопытных групп.

При макроскопическом обследовании семенников и придатков не обнаружено видимой патологии этих органов. При изучении морфо-функциональных показателей состояния половых желез у животных, получавших большую дозу препарата, наблюдается достоверное снижение величин средне-групповых значений абсолютного количества подвижных сперматозоидов, а также общего количества спермиев, обнаружено также достоверное увеличение абсолютной и относительной массы придатков семенников у подопытных самцов этой группы по сравнению с контролем (табл. 5).

Таблица 5

Суммарные морфо-функциональные показатели состояния семенников у самцов, подвергавшихся воздействию образца карбендазима № 3

Показатели	Стат. показатели	Доза карбендазима, мг/кг		
		0,0	2,5	25,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	X	146	142	101 ³⁾
	Sx±	5,60	11,15	5,97
Количество подвижных спермиев, млн.	X	67,5	64,80	47,10 ²⁾
	Sx±	3,62	8,28	4,71
% подвижных сперматозоидов	X	46,30	44,57	45,93
	Sx±	2,01	2,16	2,22
% патологических форм	X	0,39	0,64	0,63
	Sx±	0,18	0,22	0,18
Масса семенников, г	X	3,12	3,23	3,12
	Sx±	0,11	0,09	0,08
Масса придатков, г	X	1,04	1,04	1,25 ²⁾
	Sx±	0,03	0,03	0,05
Коэффициент относительной массы семенников	X	10,19	10,41	9,64
	Sx±	0,34	0,20	0,27
Коэффициент относительной массы придатков	X	3,41	3,34	3,85 ¹⁾
	Sx±	0,10	0,09	0,15

Примечание:

1) – P < 0,05 по отношению к контролю; 2) – P < 0,01 по отношению к контролю;

3) – P < 0,001 по отношению к контролю

Образец № 5

Карбендазим в испытанных дозах не оказывал видимого влияния на общее состояние подопытных самцов и не вызывал смертности животных. Регистрация массы тела подопытных и контрольных животных показала, что испытуемый препарат оказывает отрицательное влияние на динамику массы тела самцов обеих подопытных групп (табл. 6). Масса тела подопытных животных, получавших карбендазим в большей дозе, достоверно снижалась в 7, 9 и 10 недели экспозиции, у животных, получавших меньшую дозу препарата, масса тела снизилась в 6, 9 и 10 недели воздействия.

При макроскопическом обследовании семенников и придатков не обнаружено видимой патологии этих органов. При изучении морфо-функциональных показателей

состояния половых желез у животных, получавших большую дозу препарата, наблюдается достоверное снижение величин среднегрупповых значений абсолютного количества подвижных сперматозоидов, а также общего количества спермиев, обнаружено также достоверное снижение абсолютной массы семенников у подопытных самцов этой группы по сравнению с контролем. Во второй группе подопытных самцов изменений изучавшихся морфо-функциональных показателей не зарегистрировано (табл. 7).

Образец № 7

Карбендазим в испытанных дозах не оказывал видимого влияния на общее состояние подопытных самцов и не вызывал смертности животных. Регистрация массы тела подопытных и контрольных животных показала, что испытуемый препарат обладает не резко

Таблица 6

Динамика массы тела (г) самцов крыс в течение периода воздействия карбендазимином (образец № 5)

Недели затравки	Стат. показатели	Доза карбендазими, мг/кг		
		0,0	2,5	25,0
0	X Sx±	117,5 3,09	113,8 3,24	119,8 2,94
1	X Sx±	156,0 3,90	148,8 3,97	155,8 3,41
2	X Sx±	193,3 3,84	188,3 4,20	190,8 3,63
3	X Sx±	219,5 3,89	214,5 4,32	213,8 3,84
4	X Sx±	235,3 4,34	232,0 4,61	232,5 4,35
5	X Sx±	255,0 4,83	247,0 5,01	248,0 5,01
6	X Sx±	270,8 5,20	254,5 ¹⁾ 5,32	260,3 5,46
7	X Sx±	282,8 5,10	269,0 5,57	267,0 ¹⁾ 5,47
8	X Sx±	294,3 5,41	280 5,69	279,5 5,44
9	X Sx±	306,8 5,65	289,5 ¹⁾ 5,57	288,3 ¹⁾ 5,75
10	X Sx±	317,3 5,63	291,8 ²⁾ 5,61	288,8 ³⁾ 5,30

Примечание:

¹⁾ – P < 0,05 по отношению к контролю

²⁾ – P < 0,002 по отношению к контролю

³⁾ – P < 0,001 по отношению к контролю

Таблица 7

Суммарные морфо-функциональные показатели состояния семенников и их придатков у самцов, подвергавшихся воздействию образца карбендазима № 5

Показатели	Стат. показатели	Доза карбендазима, мг/кг		
		0,0	2,5	25,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	X Sx±	138,80 7,31	137,20 8,85	100,30 ²⁾ 7,73
Количество подвижных спермиев, млн.	X Sx±	55,30 4,58	56,00 4,56	41,70 ¹⁾ 4,46
% подвижных сперматозоидов	X Sx±	39,33 1,65	40,57 1,49	40,84 1,80
% патологических форм	X Sx±	0,58 0,15	0,70 0,20	1,23 0,33
Масса семенников, г	X Sx±	3,40 0,08	3,38 0,08	3,10 ¹⁾ 0,10
Масса придатков, г	X Sx±	1,09 0,03	1,13 0,03	1,05 0,03
Коэффициент относительной массы семенников	X Sx±	10,72 0,22	11,26 0,40	10,30 0,30
Коэффициент относительной массы придатков	X Sx±	3,45 0,10	3,77 0,13	3,50 0,12

Примечание:

¹⁾ – P < 0,05 по отношению к контролю

²⁾ – P < 0,002 по отношению к контролю

выраженным системным токсическим эффектом в большей изученной дозе, что постепенно приводит к достоверному снижению массы тела животных этой группы (313,1+8,55, P < 0,05) по отношению к контролю (336,1+6,46) к 10 неделе периода экспозиции.

При макроскопическом обследовании семенников и придатков не обнаружено видимой патологии этих органов.

При изучении морфо-функциональных показателей состояния половых желез при воздействии максимальной изученной дозы наблюдается достоверное снижение общего количества сперматозоидов, количества подвижных спермиев, средне-групповых величин абсолютной и относительной массы семенников у подопытных самцов по сравнению с контролем (табл. 8). Оплодотворяющая способность самцов и их плодовитость, о которых судили по индексам спаривания, зачатия и фертильности интактных самок, достоверно не отличались от контроля, хотя у них обнаруживается тенденция к снижению индексов зачатия и фертильности.

Образец № 8

Карбендазим в дозах 2,5 и 25,0 мг/кг м.т. не оказывал видимого влияния на общее состояние подопытных самцов, не вызывал смертности животных и не оказывал отрицательного влияние на динамику массы тела самцов обеих подопытных групп.

При макроскопическом обследовании семенников и их придатков не обнаружено видимой патологии этих органов.

При изучении морфо-функциональных показателей состояния половых желез у подопытных самцов 3-й группы наблюдаются достоверные отрицательные изменения таких параметров, как общее количество сперматозоидов и количество подвижных спермиев. У подопытных самцов этой группы статистически значимо по отношению к контролю снижаются также средне-групповые величины абсолютной и относительной массы семенников (табл. 9).

Оплодотворяющая способность самцов и их плодовитость, о которых судили по индексам спаривания, зачатия и фертильности интакт-

Таблиця 8

Суммарные морфо-функциональные показатели состояния семенников и их придатков у самцов, подвергавшихся воздействию образца карбендазима № 7

Показатели	Стат. показатели	Доза карбендазима, мг/кг		
		0,0	2,5	25,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	X	131,90	123,70	105,40 ³⁾
	Sx±	5,87	5,33	5,36
Количество подвижных спермиев, млн.	X	58,10	56,50	46,70 ²⁾
	Sx±	3,02	3,07	2,88
% подвижных сперматозоидов	X	44,17	45,63	44,54
	Sx±	1,53	1,40	1,91
% патологических форм	X	0,56	0,47	0,72
	Sx±	0,17	0,13	0,31
Масса семенников, г	X	3,42	3,61	3,04 ³⁾
	Sx±	0,09	0,10	0,08
Масса придатков, г	X	1,01	1,12	1,15 ¹⁾
	Sx±	0,02	0,05	0,05
Коэффициент относительной массы семенников	X	10,70	10,87	9,70 ³⁾
	Sx±	0,34	0,24	0,20
Коэффициент относительной массы придатков	X	3,16	3,36	3,69 ³⁾
	Sx±	0,05	0,11	0,17

Примечание:

1) – P < 0,05 по отношению к контролю

2) – P < 0,02 по отношению к контролю

3) – P < 0,01 по отношению к контролю

Таблиця 9

Суммарные морфо-функциональные показатели состояния семенников и их придатков у самцов, подвергавшихся воздействию образца карбендазима № 8, и репродуктивные показатели забеременевших от них самок

Показатели	Стат. показатели	Доза карбендазима, мг/кг		
		0,0	2,5	25,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	X	118,90	115,10	92,20 ²⁾
	Sx±	5,87	6,30	7,89
Количество подвижных спермиев, млн.	X	57,00	53,90	41,60 ²⁾
	Sx±	3,20	2,79	4,36
% подвижных сперматозоидов	X	47,88	47,06	44,52
	Sx±	0,99	1,32	1,50
% патологических форм	X	0,60	0,68	0,86
	Sx±	0,30	0,22	0,32
Масса семенников, г	X	3,50	3,44	3,15 ²⁾
	Sx±	0,06	0,10	0,10
Масса придатков, г	X	0,99	0,95	0,98
	Sx±	0,02	0,02	0,02
Коэффициент относительной массы семенников	X	10,52	11,05	9,83 ¹⁾
	Sx±	0,21	0,43	0,27
Коэффициент относительной массы придатков	X	2,97	3,04	3,05
	Sx±	0,07	0,12	0,07
Среднее число погибших до имплантации зародышей на самку	X	2,11	2,94	4,79 ¹⁾
	Sx±	0,60	0,56	1,03
% доимплантационной гибели	X	17,84	24,98	35,37 ¹⁾
	Sx±	4,88	5,10	7,41

Примечание:

1) – P < 0,05 по отношению к контролю

2) – P < 0,02 по отношению к контролю

ных самок, достоверно не отличались от контроля, хотя имеет место тенденция к снижению индексов зачатия и фертильности у подопытных самцов 2-й группы. Карбендазим в дозе 25 мг/кг массы тела оказал также отрицательное влияние на показатели внутриутробного развития и состояние потомства самцов, получавших тестируемый препарат. Абсолютное и относительное количество доимплантационных потерь достоверно увеличивается по сравнению с контролем. Масса тела плодов находилась в пределах физиологических колебаний, но средне-групповое значение массы пометов в третьей подопытной группе статистически достоверно снизилось по отношению к этому показателю в контроле (табл. 9).

Обсуждение результатов. Результаты проведенных исследований позволяют прийти к заключению, что фунгицид карбендазим в эксперименте на животных обладает избирательным токсическим действием на репродуктивную функцию самцов крыс Wistar Han и, таким образом, представляет потенциальную опасность для репродуктивного здоровья человека. Все восемь образцов пестицидов генериков оказали токсическое влияние на репродуктивную функцию самцов крыс на различных уровнях доз. Образцы № 5 и 7 имеют также признаки системной токсичности, проявившейся снижением массы тела животных в период экспозиции. Наиболее токсичным оказался образец № 6, который в дозе 1,0 мг/кг массы тела индуцирует повреждающий эффект на репродуктивную систему подопытных самцов. Для большинства образцов, за исключением образца № 6, установлена зависимость «доза-эффект». Обнаружена также избирательная половая чувствительность к этому препарату. Самцы более чувствительны к воздействию тестируемого соединения по сравнению с самками. Безопасной недеистойующей дозой по репродуктивной токсичности в условиях проведенных экспериментов для образца № 1 является доза 5 мг/кг, для образцов № 2, 3, 5, 7, 8 — доза 2,5 мг/кг массы тела, для образца № 4 — 1 мг/кг массы тела. Что касается образца № 6, то минимальная изученная доза (1,0 мг/кг массы тела) оказалась действующей. Наблюдается некоторая вариабельность степени выраженности обнаруженных изменений, однако в целом прослеживается определенная качественная корре-

кция индуцированных нарушений. Патологические изменения затрагивают преимущественно морфо-функциональные показатели состояния семенников и их придатков, а также процессы сперматогенеза, что приводит к нарушению оплодотворяющей функции сперматозоидов у самцов и к пониженной жизнеспособности эмбрионов на этапе доимплантационного периода развития. На основании полученных результатов можно предположить, что различная степень выраженности гонадотоксического действия изученных образцов карбендазима, по-видимому, связана с особенностями технологий производства каждого образца и наличием различных примесей в составе изучавшихся соединений.

Как показывают исследования последних лет, механизмы повреждающего действия бензимидазолов при воздействии на млечопитающих аналогичны таковым при воздействии на целевые организмы, в результате чего индуцируемые карбендазимом нарушения в процессе деления и созревания сперматозоидов, приводят к появлению неполноценных половых клеток, угнетению их производства и, в ряде случаев, к полной азо-спермии. Lu SY и соавторы (2004) на основании результатов экспериментальных исследований предположили, что в патогенез гонадотоксичности карбендазима могут быть вовлечены также андрогензависимые рецепторы и андрогенные механизмы [5], возможно, связанные с негативным влиянием карбендазима на эндокринную функцию клеток Лейдига и угнетением выработки ими андрогенных гормонов [6].

Выводы. Таким образом, всё вышеизложенное свидетельствует о том, что фунгицид карбендазим является классическим представителем антиандрогенных соединений, в патогенезе которого сочетаются как эндокринная деструкция половых гормонов, так и непосредственное воздействие на процессы деления и созревания сперматозоидов. В нашей стране в соответствии с концепцией предупредительного санитарного надзора для решения вопроса о регистрации оригинального карбендазима (производства фирмы Дюпон) были проведены полные токсикологические исследования и на основании установленных недеистойующих уровней по гонадотоксичности (1 мг/кг массы тела) была

обоснована допустима суточна доза (ДСД) на рівні 0,01 мг/кг. Як показали ці дослідження, гонадотоксичний ефект карбендазіма є лімітуючим при вивченні його токсичних властивостей, в той час як в дослідженнях, проведених фірмою-виробником в тест-системі 2-х поколінь тварин, несприятливий рівень по репродуктивній токсичності оригінального карбендазіма встановлено на рівні 100 мг/кг маси тіла, що дуже красномовно ілюструє чутливість двох методических підходів. Більшість вивчених нами зразків по токсичному впливу на репродуктивну функцію експериментальних тварин еквівалентні оригінальному пред-

ставнику, в зв'язі з чим встановлена в Україні ДСД цього препарату при дотриманні гігієнічних регламентів гарантує його безпечне застосування для людини. Зразок № 6 не допущено до застосування.

Однак в висновок необхідно зазначити, що в більшості розвинутих країн, зокрема в країнах Євросоюзу, карбендазім з 2011 року заборонено до застосування як засобу захисту рослин. В контексті необхідності гармонізації українських підходів і міжнародних вимог перед компетентними органами в Україні стоїть відповідна задача по забороні цього пестициду і в нашій країні.

ЛИТЕРАТУРА

1. Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment. EPA/630/R-96/009. Federal Register 61, №212):56274-56322. –Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency, 1996. –126 p.
2. Пестициди. Действующие вещества пестицидов. Химические классы пестицидов. Бензимидазолы. [Электронный ресурс]. –URL: http://www.pesticide.ru/group_substances/benzimidazole.
3. Open Chemistry Database. Compound Summary for CID 25429 Carbendazim. KL Wei [et al.] // Toxicol Appl Pharmacol.— 2016.06.004. [Электронный ресурс]. –URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbendazim#section=Top>.
4. European Commission Health & Consumer Protection Directorate-General. Directorate D — Food Safety: Production and distribution chain Unit D.3 — Chemicals, contaminants and pesticides Carbendazim 5032/VI/98 final. — 5 January. — 2007.
5. Endocrine-disrupting activity in carbendazim-induced reproductive and developmental toxicity in rats / S.Y. Lu, J.W. Liao, M.L. Kuo [et al.] // J Toxicol Environ Health A. –2004. –Oct 8. –№ 67(19). – P. 1501–15.
6. Modulation of antioxidant defense system by the environmental fungicide carbendazim in Leydig cells of rats / S. Rajeswary, B. Kumaran, R. Ilangoan [et al.] // Reprod Toxicol. –2007. – № 24(3–4). –P. 371–80.

ІДЕНТИФІКАЦІЯ НЕБЕЗПЕКИ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ ВОСЬМИ ЗРАЗКІВ ПЕСТИЦИДУ КАРБЕНДАЗИМУ

Н.Р. Шепельська, Л.П. Іванова, Л.І. Григоренко

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки
імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета. Вивчення і оцінка гонадотоксичної активності восьми зразків генериків карбендазіму, що виробляються різними фірмами КНР.

Методи. Дослідження проведені в експериментах на самцях і самицях щурів Wistar Han при щоденному внутрішньошлунковому введенні за допомогою зонда протягом 10–11 тижнів самцям і 9 тижнів самкам у дозах 0,0–1,0–2,5–5,0–25,0 мг/кг маси тіла. За два тижні до закінчення періоду експозиції вивчався стан естрального циклу у самок, а після закінчення періоду дії — морфо-функціональні показники стану статевих залоз у самців. Тварини, які отримували карбендазім, злучалися з інтактними самицями і самцями і у них вивчали показники репродуктивної функції.

Результати. Всі вісім зразків пестицидів проявили токсичний вплив на репродуктивну функцію самців щурів у дозі 25,0 мг/кг маси тіла. Патологічні зміни стосуються переважно морфо-функціональних показників стану сім'яників та їхніх придатків, а також процесів сперматогенезу, що призводить до зниженої життєздатності ембріонів на етапі доімплантаційного періоду розвитку потомства F1 і до порушення запліднюючої функції сперматозоїдів у самців.

Висновки. Виявлено потенційну можливість несприятливого впливу карбендазиму на репродуктивне здоров'я людини при недотриманні гігієнічних регламентів його вмісту в харчових продуктах. Безпечною недіючою дозою (NOEL) з репродуктивної токсичності в умовах проведених експериментів є доза 1,0 мг / кг маси тіла.

Ключові слова: карбендазим, гонадотоксичність, репродуктивна токсичність.

THE REPRODUCTIVE TOXICITY HAZARD IDENTIFICATION OF THE EIGHT PESTICIDE CARBENDASIM SAMPLES

N. Shepelskaia, L. Ivanova, L. Grigorenko

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food
and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

SUMMARY. Objective. The purpose of this study was to assess and evaluation in the experiments gonadotoxic activity of eight samples of carbendazim generics manufactured by various Chinese companies.

Methods. Carbendazim was administered to the Wistar Han rat males and females orally by gavage in dose levels of 0,0–1,0–2,5–5,0–25,0 mg/kg body weight five days per week for 10–11 weeks for males and 9 weeks for females. Two weeks before the end of the exposure period, the females' functional status of ovaries was assessed. The morpho-functional parameters of the sexual glands in males were evaluated at the end of the exposure period. After the scheduled period of exposure treated animals were mated with untreated females and males to investigate the reproductive performance.

Results. All eight samples of pesticides had a toxic effect on the reproductive function of male rats at a dose of 25,0 mg/kg body weight. Pathological changes mainly affect the morpho-functional parameters of the testes and epididymis, as well as the processes of spermatogenesis, which leads to a reduced viability of the embryos F1 generation at the stage of the preimplantation development and to a damage of the fertilizing function of the sperm in males.

Conclusions. The No-Observed-Effect-level (NOEL) for carbendazim reproductive toxicity under the experimental conditions in this study is a dose of 1,0 mg/ kg body weight.

Key Words: carbendazim, gonadotoxicity, reproductive toxicity.

Надійшла до редакції 27.05.2018 р.