

Л.П.Іванова, Н.Р. Шепельська,
д. м. н., Г.І. Петрашенко, к. м. н.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ІНСЕКТИЦИДУ ДИМЕТОАТУ НА РЕПРОДУКТИВНУ СИСТЕМУ САМЦІВ І САМОК ЩУРІВ WISTAR РАНЬОГО ВІКУ

Інститут екологієни і токсикології
ім. Л.І.Медведя МОЗ України, м. Київ

Диметоат — інсектоакарицид широкого спектру дії, що відноситься до класу фосфорорганічних сполук (ФОС) та є однією із діючих речовин пестицидів, що найбільш широко використовуються у сільському господарстві України [1].

В дослідях, проведених нами на самцях і самках щурів Wistar [22], які отримували диметоат з 3-х місячного віку протягом 10 тижнів, встановлено, що в умовах проведеного експерименту недіючою дозою за репродуктивною токсичністю для самок і самців (NOEL) є доза 0,01 мг/кг маси тіла. Ці дані свідчать, що репродуктивна токсичність диметоату є лімітуючим показником при ідентифікації токсичних властивостей даного препарату.

В представленій роботі вивчена гонадотоксична активність диметоату на самцях і самках щурів Wistar раннього віку, що отримували інсектицид через 1 тиждень після відлучення від материнського вигодовування.

Метою даного експерименту було встановлення вікової чутливості репродуктивної системи до дії диметоату.

На теперішній час актуальність урахування вікового аспекту в токсикологічних дослідженнях не викликає сумнівів [2-4].

Питання щодо вікової чутливості організму теплокровних тварин до дії фосфорорганічних пестицидів вивчені недостатньо, особливо, репродуктивної системи. Існуючі дані щодо резистентності органів та тканин до дії ФОС є неоднозначними та висвітлюють, в ос-

новному, залежність від віку показників нейротоксичності, охоплюючи лише перинатальний період.

Разом з тим розвиток вікової токсикології має велике значення для вдосконалення підходів до наукового обґрунтування токсикологієнічних регламентів та методології оцінки небезпечності пестицидних препаратів для захисту критичних груп населення, до якої відносяться насамперед діти і підлітки [5-9].

Відомо, що в підлітковому періоді відмічається підвищена, приблизно в 2-3 рази, порівняно з дорослими, чутливість організму до токсичного впливу ксенобіотиків. Багатьма авторами підкреслюються істотні відмінності в реакціях підлітків у порівнянні з дорослими, які пояснюються тим, що під час статевого дозрівання регуляторні механізми відзначаються особливою лабільністю. Разом з тим, людському організму притаманний стрибкоподібний розвиток із значним інтервалом між закінченням вигодовування і статевим дозріванням, тоді як статево дозрівання лабораторних тварин йде майже слідом за вигодовуванням, а властивий людині період між моментом народження і настанням зрілості у них відсутній [2, 10-12]. Тому екстраполяція даних та співставлення вікової періодизації викликає певні труднощі. В цьому відношенні дуже важливий адекватний вибір вікових груп експериментальних тварин.

Провівши детальний аналіз існуючих даних [5, 13-15], для

дослідження токсичної дії на репродуктивну систему нами було обрано тварин, що отримували диметоат з 1 до 3,5 місячного віку. Цей віковий період, на нашу думку, можна вважати еквівалентним препубертатному та пубертатному періодам віку людини.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження репродуктивної токсичності технічного диметоату виконані на 200 самцях та самках щурів Wistar. У експериментах використані методичні підходи, що відповідають сучасним міжнародним вимогам [18-21], а також бралися до уваги вимоги "Методических указаний по гигиенической оценке новых пестицидов" [16].

Схема експерименту.

Самці щурів Wistar отримували диметоат щодня, внутрішньошлунково за допомогою зонду в дозах 0; 0,01 та 0,1 мг/кг протягом 10 тижнів. Після закінчення запланованого періоду затравки частина тварин спарювалася з інтактними самками. На 20-й день вагітності самок знеживлювали шляхом розташування їх у камері з парами хлороформу і в них визначалися показники, які характеризують репродуктивну функцію. Решта самців була використана для вивчення морфофункціональних показників стану сім'яників.

Самки отримували диметоат в аналогічному дозовому режимі. Протягом останніх 2-х тижнів періоду затравки у самок вивчали циклічність і тривалість естрального циклу. Після закінчення вищезазначеного періоду дослідних самок спарювали з інтактними самцями. На 20-й день вагітності самок знеживлювали шляхом розташування їх у камері з парами хлороформу і в них реєстрували показники, що характеризують стан функції відтворення.

Всі тварини, що розтинались в ході експерименту, підлягали ретельному макроскопічному дослідженню. У 10 самців із дослідних і контрольної груп визначали коефіцієнти відносної маси сім'яників і придатків.

Тварини. Щури Вістар (самці і самки) були отримані з ПП "Біо-модель сервіс".

Для вивчення гонадотоксичної активності диметоату була отримана

партія тварин: 100 самців і 100 самок масою від 35 до 40 г для самців і від 30 до 35 г для самок.

Адаптаційний період продовжувався 7 днів. За тваринами здійснювали щоденне спостереження. Перед початком дії пестициду маса тіла самців та самок складала 50-55 г та 45-55 г, відповідно.

Умови утримання тварин.

Тварини були розміщені в спеціально обладнаному приміщенні, доступ у яке був обмежений.

Кімната була забезпечена примусовою вентиляцією (12 обсягів за годину), яка виключала рециркуляцію повітря. Температуру і відносну вологість повітря реєстрували щодня, коливання температури складали від 20 до 25 °С, вологості — від 40 до 70%. Освітлення було природнім.

Кількість тварин в одній клітці відображена в табл. 1.

Тварини отримували питну воду без обмеження зі скляних пляшок місткістю 0,5 літра через скляні насадки.

Протягом усього експерименту щури отримували ad libitum збалансований корм, що містить усі необхідні компоненти.

Затравка досліджуваною речовиною. Шлях введення та його тривалість.

Сполуку, що вивчали (табл. 2), вводили тваринам у вигляді свіжеприготованої водяної суспензії щодня, крім суботи та неділі, внутрішньо-ошлунково за допомогою зонду протягом 10 тижнів.

5 груп тварин, що склалися із однієї контрольної і 4 дослідних груп самців та самок (по 20 тварин в кожній групі) отримували диметоат в дозах 0; 0,01 та 0,1 мг/кг (табл. 3).

Паралельно з контрольними і дослідними тваринами утримувалися інтактні самці і самки (по 20 шт.), призначені для спарювання. Інтактні тварини були також розподілені по групах і промаркировані.

Приготування розчину та його введення

Для приготування робочих розчинів робили маточний розчин із розрахунку 10 мг діючої речовини на 100 мл води. Розчин для введення максимальної дози препарату готували щодня ex tempore з розрахунку 10 мл вихідного маточного розчину на 100 мл робочої суспензії.

Мінімальна доза готувалася з розрахунку 10 мл розчину максимальної дози на 100 мл розчину мінімальної концентрації. Робочі розчини вводили із розрахунку 1 мл суспензії на 100 г маси тварини (відповідно до росту тварин кількість суспензії, яка готувалася, збільшувалася).

Контрольним тваринам вводили дистильовану воду з емульгатором ОП-7 в еквівалентних кількостях. Введення здійснювали за допомогою зонду з нержавіючої сталі з оливою на кінці (модифікована голка для ін'єкцій) діаметром 1,6 мм і довжиною 60 мм, насадженого на медичний шприц обсягом 2 або 5 мл.

Для корекції кількості розчину відповідно до збільшення маси тіла тварин щотижня зважували.

Досліджувані показники

Всіх тварин протягом усього періоду дослідження щодня обстежували з метою реєстрації будь-яких ознак реакції на введення досліджуваної сполуки. Дослідних самців зважували щотижня протягом усього періоду затравки, самок зважували щотижня до періоду спарювання і на 0, 6, 13 і 20 дні post coitum. Інтактних самців зважували 2 рази на місяць, інтактних самок — щотижня.

Таблиця 1

Максимальна кількість щурів в одній клітці у різні стадії експерименту

Стадії дослідження	Самки	Самці
Період адаптації	5	5
Затравка	5	5
Вивчення функціональних показників стану гонад	5	5
Спарювання	3	2
Самки до 20-го дня вагітності	3	—

Таблиця 2

Фізико — хімічні властивості диметоату

Показники	Характеристика
Чистота диметоату технічного	98% ¹⁾
Хімічна назва	ISO: диметоат JUPAC: 0,0-диметил- S(N-метилкарбамоілметил)-фосфородитіоат
Емпірична формула:	C ₅ H ₁₂ O ₃ NS ₂ P
Структурна формула	(CH ₃ PRO) ₂ PSC ₂ CONHCH ₃ S
Молекулярна маса	229,2
Колір та агрегатний стан	Кристали білого кольору із слабким запахом меркаптану
Розчинність (при 20°C).	У водних розчинах - 23,3 - 25 г/л Добре розчинний у більшості органічних розчинників.
Стабільність	Стабільний в водних розчинах при pH 2-7; T ₅₀ при pH 9-12 діб; швидко розпадається при температурі вищій за 80°C

1) Згідно з Сертифікатом фірми-виробника "China Chemical Industrial & Research Company", КНР щодо складу диметоату технічного, 98%, вміст ометоату в досліджуваному технічному продукті не перевищує 0,5%, інших токсикологічно значущих домішок не має, що відповідає специфікації ФАО/ВООЗ [17]

Таблиця 3

Дозовий режим сполуки

Групи, N	Речовина	Дозовий рівень, мг/кг маси тіла	Кількість тварин
1 (самці)	Диметоат тех.	0,1	20
2 (самці)	Диметоат тех.	0,01	20
3 (самки)	Диметоат тех.	0,1	20
4 (самки)	Диметоат тех.	0,01	20
5 Контроль (самки+ самці)	Дистильована вода	0,0	40

Протягом останніх 2-х тижнів періоду затравки у дослідних самок щодня робили вагінальні мазки з метою цитологічного дослідження тривалості естрального циклу, частоти та тривалості його окремих стадій.

Мазки також робили з першого дня підсаджування інтактних самців до дослідних самок та дослідних самців до інтактних самок для визначення моменту спарювання.

Наприкінці запланованого періоду затравки з кожної дослідної групи в довільному порядку відбирали по 10 самців, у яких надалі досліджували показники морфо-функціонального стану гонад (загальна кількість, кількість рухливих, нерухомих, патологічних форм сперматозоїдів, тривалість рухової активності спермійів).

10 дослідних самців, що залишилися із кожної групи, спарювали з інтактними самками, а дослідні самки — з інтактними самцями. Щоранку протягом періоду спарювання готували вагінальні мазки для кожної самки на наявність сперматозоїдів. День виявлення спермійів у вагінальному вмісті самки приймали за 0 день вагітності.

Визначали час, що минув з моменту підсаджування самців до самок до моменту встановлення факту запліднення (тривалість прекоїтального періоду).

На 20-й день вагітності інтактних самок, спарених із дослідними самцями, та дослідних самок, що завагітніли від інтактних самців, знеживлювали вищевказаним методом, розтинали черевну порожнину, вилучали та розтинали матку, потім підраховували і реєстрували для кожної самки: загальну кількість жовтих тіл у яєчниках, кількість місць імплантації, резорбованих зародків і плодів, мертвих плодів, жи-

вих плодів, наявність грубих аномалій розвитку у плодів та їх середню масу.

Для оцінки репродуктивної функції тварин визначали також індекси спарювання, зачаття, вагітності і фертильності.

Усі дослідні самці і самки, що розтиналися в ході експерименту, піддавалися макроскопічному обстеженню.

Сім'яники і придатки сім'яників від 10 дослідних самців з кожної групи і контрольних самців виділяли і

зважували. Статистична значимість міжгрупових розбіжностей оцінювали за допомогою t-критерію Стюдента.

Результати та їх обговорення

Самці. Диметоат технічний у жодній із випробуваних доз не впливав на загальний стан дослідних самців та не викликав загибелі тварин.

Протягом експерименту динаміка маси тіла дослідних тварин не відрізнялась від аналогічного показника тварин контрольної групи.

Як свідчать наведені в табл. 4 дані, негативного впливу диметоату на загальну кількість сперматозоїдів не виявлено у жодній з дослідних груп тварин. Але спостерігався прояв токсичного ефекту речовини, що полягав в зниженні абсолютної, відносної кількості (проценту) рухливих спермійів та тривалості їх рухової активності в обох групах дослідних самців, хоча ці відмінності досягали вірогідного

Таблиця 4

Морфо-функціональні показники стану сім'яників у самців щурів, що зазнали впливу диметоату

Показники	Статистичні показники	Доза диметоату , мг/кг		
		0,1	0,01	0,0
Загальна кількість сперматозоїдів, млн.	X Sx ±	7,3 0,4	7,8 0,5	8,0 0,2
Кількість рухливих спермійів, млн.	X Sx ±	1,9 ¹⁾ 0,2	2,2 0,2	2,7 0,3
Рухливість сперматозоїдів, %	X Sx ±	26,2 ²⁾ 1,2	27,8 1,8	33,4 2,9
Патологічні форми сперматозоїдів, %	X Sx ±	0,9 0,3	1,1 0,4	0,7 0,3
Тривалість рухової активності спермійів, хв	X Sx ±	278,5 ³⁾ 7,5	287,7 12,9	314,5 11,8
Маса сім'яників, г	X Sx ±	2,9 0,1	3,0 0,1	3,0 0,1
Маса придатків, г	X Sx ±	0,49 0,02	0,52 0,01	0,53 0,02
Коефіцієнт відносної маси сім'яників	X Sx ±	13,0 0,4	13,0 0,5	13,7 0,5
Коефіцієнт відносної маси придатків	X Sx ±	2,22 0,09	2,28 0,13	2,39 0,06

Примітки:

1) - P < 0,02 у порівнянні з контролем; 2) - P < 0,05 у порівнянні з контролем; 3) - P < 0,01 у порівнянні з контролем.

рівня тільки у тварин, що отримували речовину у вищій дозі. Процент патологічних форм сперматозоїдів не відрізнявся від контролю в обох дослідних групах.

Більшість інтактних самок було покрито дослідними самцями в першу ж стадію еструсу. Значення величин прекоітального інтервалу в обох групах дослідних самців дещо перевищували цей показник в контролі, але не були статистично достовірними (табл.5).

Представлені у табл. 5 дані показують, що з дослідними самцями з 1-ої групи не спарилися 2 інтактні самки, також не вдалося досягти спарювання двох інтактних самок з самцями 2-ої групи. В контрольній групі не відбулось спарювання з контрольним самцем у однієї самки. Тобто, величина індексу спарювання в усіх групах інтактних самок вірогідно не відрізнялась від контролю.

Про зниження здатності до зачаття та фертильності інтактних са-

мок свідчить те, що 4 інтактні самки, що спарилися з самцями першої групи, і дві з самцями другої групи не завагітніли, в той час як в контрольній групі завагітніли всі запліднені самки. Але вказані зміни були статистично значимими тільки в інтактних самок, що спарювались з самцями, які отримували диметоат у вищій дозі. Тобто запліднююча здатність самців, що отримували диметоат в дозі 0,1 мг/кг та їх плодовитість, які визначали за індексами зачаття і фертильності інтактних самок, що з ними спарились, були достовірно нижчими за контрольні значення (табл. 5).

Величина індексу вагітності в усіх групах тварин вірогідно не відрізнялись від аналогічного показника контрольних тварин.

Крім того, у інтактних самок, що спарилися з самцями 1-ої групи та завагітніли, встановлено достовірне збільшення числа загиблих до і після імплантації зародків та відповідно

процентів до- і післяімплантаційної загибелі плодів. Також у цій групі інтактних самок зареєстровано вірогідне зниження середньої кількості живих плодів у посліді, що досягало рівня вірогідності.

Маса тіла плодів в дослідних групах знаходилась в межах коливань характерних для контрольних тварин.

Аналіз результатів досліджень репродуктивної функції інтактних самок дозволив зробити висновок, що диметоат в концентрації 0,1 мг/кг чинить токсичну дію на репродуктивну здатність спарених із ними дослідних самців (табл. 5).

Макроскопічне обстеження сім'яників і придатків у тварин, що зазнали впливу диметоату, не виявило видимої патології цих органів. Не спостерігалось відхилень у величині абсолютної і відносної маси testes та придатків сім'яників.

Самки. Диметоат не впливав на загальний стан і масу тіла самок, що отримували препарат. Загибелі тварин в дослідній та контрольній групах не спостерігалось.

Протягом 2-х тижневого періоду спостереження за естральним циклом у самок дослідних груп не відзначалося значних відхилень у частоті і тривалості естрального циклу і кожної його стадії (табл. 6).

Більшість дослідних самок першої групи спарилося з інтактними самцями в першу ж стадію еструсу. Величина тривалості прекоітального інтервалу в 1-й дослідній групі дещо перевищувала відповідне контрольне значення, але вірогідно від контролю не відрізнялась, в 2-й групі дослідних самок цей показник знаходився в межах фізіологічних коливань (табл. 6).

Величини індексів спарювання та вагітності в усіх групах тварин, що отримували диметоат, вірогідно не відрізнялись від контролю.

Однак здатність до зачаття та фертильність у самок, що отримували диметоат в дозі 0,1 мг/кг, були достовірно нижчі, ніж у контрольних тварин (табл. 7). Як свідчать наведені дані, 6 самок з першої групи не завагітніли після встановлення факту спарювання. В другій дослідній групі 2 самки, що спарились з інтактними самцями, не завагітніли. В контрольній групі всі самки, що були запліднені самцями, завагітніли. Також у першій групі дослідних самок зареєстровано нез-

Таблиця 5

Сумарні показники стану репродуктивної функції самок щурів, спарених із самцями, що отримували диметоат

Показники	Статистичні показники	Доза диметоату , мг/кг		
		0,1	0,01	0,0
Тривалість прекоітального інтервалу, дні	X	7,0 1,4	6,6 1,2	4,0 0,7
Індекс спарювання, %	X	90	89	95
Індекс зачаття, %	X	78*	88	100
Індекс фертильності, %	X	70*	78	95
Індекс вагітності, %	X	100	100	100
Кількість жовтих тіл	X	12,1	11,6	11,9
	Sx	0,5	0,4	0,3
Кількість живих плодів у приплоді	X	7,6*	8,9	9,7
	Sx	0,9	0,5	0,5
Число загиблих до імплантації зародків	X	3,07*	2,29	1,74
	Sx	0,53	0,24	0,36
Доімплантаційна загибель, %	X	25,4*	19,5	14,7
	Sx	3,9	2,0	3,0
Число загиблих після імплантації зародків, плодів	X	1,43*	0,43	0,42
	Sx	0,44	0,23	0,16
Постімплантаційна загибель, %	X	12,3*	3,9	3,5
	Sx	3,7	2,1	1,4
Загальна маса плодів в посліді, г	X	30,0	34,5	36,3
	Sx	3,1	2,0	1,6
Середня маса плодів, г	X	3,8	3,9	3,7
	Sx	0,1	0,1	0,1

Примітка: * - $P < 0,05$ у порівнянні з контролем.

Таблиця 6

**Стан естрального циклу і тривалість прекоітального інтервалу
в самок щурів, що зазнали впливу диметоату**

Показники	Статистичні показники	Доза диметоату , мг/кг		
		0,1	0,01	0,0
Тривалість циклу , дні	X S _x	5,10 0,34	4,81 0,23	5,18 0,45
Тривалість стадії еструс , дні	X S _x	1,73 0,12	1,63 0,14	1,60 0,12
Тривалість стадії метаеструс, дні	X S _x	1,09 0,06	1,18 0,12	1,03 0,07
Тривалість стадії діеструс, дні	X S _x	1,95 0,3	1,59 0,13	2,19 0,38
Тривалість стадії проеструс, дні	X S _x	0,33 0,09	0,41 0,11	0,36 0,09
Тривалість прекоітального інтервалу, дні	X S _x	6,0 1,16	4,1 0,9	4,0 0,73
Кількість самок у групі	n	20	20	20

Таблиця 7

**Сумарні показники стану репродуктивної функції самок щурів,
що отримували диметоат**

Показники	Статистичні показники	Доза диметоату , мг/кг		
		0,1	0,01	0,0
Індекс спарювання, %	X	100	95	95
Індекс зачаття, %	X	70 ¹⁾	89	100
Індекс фертильності, %	X	70 ²⁾	85	95
Індекс вагітності, %	X	100	100	100
Кількість жовтих тіл	X S _x	11,9 0,4	12,5 0,4	11,9 0,3
Кількість живих плодів у приплоді	X S _x	8,7 0,6	9,6 0,4	9,7 0,5
Число загиблих до імплантації зародків	X S _x	2,64 0,49	2,41 0,29	1,74 0,36
Доімплантаційна загибель, %	X S _x	22,3 4,0	18,9 1,7	14,7 3,0
Число загиблих після імплантації зародків, плодів	X S _x	0,50 0,20	0,47 0,22	0,42 0,16
Постімплантаційна загибель, %	X S _x	4,2 1,7	3,8 1,6	3,5 1,6
Загальна маса плодів в посліді, г	X S _x	33,4 2,7	34,5 1,5	36,3 1,7
Середня маса плодів, г	X S _x	3,8 0,1	3,5 0,1	3,7 0,1

Примітки: 1) - P < 0,01 у порівнянні з контролем;
2) - P < 0,05 у порівнянні з контролем.

начне зниження кількості живих плодів у посліді. Середня маса тіла плодів у дослідних групах самок знаходилась на одному рівні з контрольним показником.

При макроскопічному обстеженні дослідних вагітних самок наприкінці експерименту ніяких змін, пов'язаних із впливом препарату, не виявлено. У самок, що не завагітніли, при макроскопічному обстеженні також не виявлено змін внутрішніх органів.

Таким чином, можна відзначити, що в першій групі тварин, що отримували диметоат в дозі 0,1 мг/кг щодня, внутрішньошлунково, протягом 10 тижнів, спостерігався токсичний ефект на репродуктивну функцію дослідних самців і самок. Цей ефект у самців проявлявся достовірним зниженням абсолютної і відносної кількості рухливих спермій та тривалості їх рухової активності, а також зниженням індексів зачаття і фертильності та середньої кількості живих плодів у посліді інтактних самок, що з ними спарювались. Безпосередня токсична дія на репродуктивну систему самок виражалась вірогідним зменшенням індексів зачаття і фертильності та тенденцією до зниження кількості живих плодів у посліді.

Крім того, у інтактних самок, що спарювались з дослідними самцями першої групи, та у дослідних самок, що отримували вищу дозу диметоату, зареєстроване збільшення довжини прекоітального інтервалу.

Викладене вище дозволяє зробити висновок, що в умовах проведеного експерименту недіючою дозою за репродуктивною токсичністю для самок і самців щурів Wistar (NOEL) є доза 0,01 мг/кг.

Порівнюючи результати попередніх досліджень [22], проведених нами на самцях і самках щурів Wistar, які отримували диметоат з 3-х місячного віку (в дозах 0; 0,01 та 0,1 мг/кг протягом 10 тижнів), з даними, отриманими в представлено-му експерименті, де використовувались тварини, що зазнали впливу диметоату з 1 місячного віку в аналогічному дозовому режимі, можна зазначити:

1. У самок щурів Wistar обох вікових груп, які зазнавали впливу диметоату в дозі 0,1 мг/кг спостерігались однонаправлені, однакові за ступенем вираженості, зміни

- репродуктивної функції. Тобто, в зазначених умовах досліджень на самках відсутня їх вікова чутливість до дії диметоату;
- На відміну від самиць, у самців щурів Wistar спостерігалась чутливість до впливу диметоату тільки у тих особин, що отримували диметоат з першого місяця життя; виявлений токсичний ефект мав чітку залежність "доза-ефект". Тобто у віці 1-3 міс, коли відбувається розвиток та дозрівання статевих функцій самців, відмічається підвищена чутливість їх репродуктивної системи до дії досліджуваної речовини порівняно з статевозрілими тваринами;
 - Більш висока чутливість до дії пестициду спостерігається у самок щурів Wistar, репродуктивна здатність яких порушується в обох дослідних вікових групах, на відміну від самців, що виявились чутливими до дії диметоату лише у ювенільному віці.

ЛИТЕРАТУРА

- Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні: Каталог/М.В.Єременко, М.І.Ткачук, Н.В.Любач та ін. — Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕС, 2006. — 312 с.
- Нариси вікової токсикології/За ред. І.М.Трахтенберга. — К.: "Авіцена", 2005. — 256 с.
- Проданчук М.Г., Жмійко П.Г., Недопитанська Н.М. Основні проблеми токсикології пестицидів і агрохімікатів та їх регламентації в об'єктах навколишнього середовища // Журн. АМН України. — 2005. — Т.11. — №4. — С.753-774.
- Joanna Jurewicz, Wojciech Hanke. Exposure to pesticides and children health: overview of current epidemiological evidence // The Newsletter of the International Center for Studies and Research in Biomedicine. — Luxemburg, 2006. — Vol. 10, № 4. — P. 3-5.
- Тимофеев В.П., Семенова В.В. Возрастной аспект в токсиколого-гигиенических исследованиях (обзор)// Гиг. и сан. — 1993. — №7. — С.68-72.
- Большаков А.М., Дмитриев А.Д. Вклад факторов окружающей среды в особенности онтогенетических процессов // Гиг. и сан. — 1993. — №6. — С.73-75.
- Антонович Є.О., Подрушняк А.Є. Совершенствование методологии оценки риска, связанного с применением пестицидов, с учетом возрастной чувствительности детей/Актуальные проблемы экогигиены и токсикологии. Матер. науч.-практ. конф. — К., 1998. — Т.1. — С.10-20.
- Проданчук Н.Г., Подрушняк А.Є., Антонович Є.О. Принципы оценки токсикологических экспериментов на животных с учетом различной чувствительности к токсикантам взрослых и детей // Соврем. пробл. токсикол. — 2001. — №3. — С.9-16.
- Проданчук М.Г., Подрушняк А.Є., Власик Л.І. Віковий аспект — пріоритетний напрямок сучасної токсикології. Вікові аспекти чутливості організму до ксенобіотиків. Тези доповідей наук. конф. — Чернівці: Медик, 2002 — С.4.
- Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс/ Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 656 с.
- Луцук О.Д., Иванова А.Й., Кабак К.С. Гістологія людини. — Львів: Мир, 1992. — 400 с.
- Nishimune Y., Okabe M. Mammalian male gametogenesis: growth, differentiation and maturation of germ cells.// Dev. Growth Differ. — 1993. — 35. — P. 479-486.
- Пишак В.П., Висоцька В.Г., Магалаєс В.М. та ін. Лабораторні тварини в медико-біологічних експериментах. — Чернівці: Мед університет, 2006. — 350 с.
- Siril Ariyaratne H.B., Chamindrani Mendis-Handagama S.M.L. Changes in the Testis Interstitium of Sprague Dawley Rats from Birth to Sexual Maturity//Biology of Reproduction. — 2000. — Vol. 62. — №3. — P. 680-690.
- Zemunik T., Peruzovic M., Capkun V., et al. Reproductive ability of pubertal male and female rats//Braz. J. Med. Biol. Res. — 2003. — Vol. 36, №7. — P.871-877.
- Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. №4263-87 от 13.03.87 — Киев, 1987. — С. 55-67.
- FAO Specifications For Plant Protection Products. Dimethoate technical. FAO Specification 59/TC/S (1990). — Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome, 1991.
- Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment. EPA/630/R-96/009; Sept. 1996. — 163 p.
- Principles for evaluating health risks to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy/ Environmental health criteria 30. — Geneva: WHO, 1984. — 177 p.
- OECD. Guideline for testing of chemicals. One-generation reproduction toxicity study №415. — 1983. — 8 p.
- OECD. Guideline for testing of chemicals. Two-generation reproduction toxicity study, №416. — 2001. — 13 p.
- Проданчук М.Г., Шепельська Н.Р., Иванова Л.П., Сапожнікова С.Д. Ідентифікація небезпечності для репродуктивної системи інсектициду диметоату // Соврем. пробл. токсикол. — 2007. — №1. — С.30-36.

Л.П. Иванова, Н.Р. Шепельская, А.И. Петрашенко

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ИНСЕКТИЦИДА ДИМЕТОАТА НА РЕПРОДУКТИВНУЮ СИСТЕМУ САМЦОВ И САМОК КРЫС ВИСТАР РАННЕГО ВОЗРАСТА

Подопытные животные начинали получать вещество внутривентрально через неделю после окончания лактационного периода вскармливания в дозах 0; 0,01 и 0,1 мг/кг в течение 10 недель.

Установлено, что у самок, которые получали диметоат в дозе 0,1 мг/кг, наблюдается достоверное снижение индексов зачатия и фертильности, а также тенденция к снижению внутриутробного выживания плодов в помете.

У самцов отмечено статистически значимое снижение абсолютного и относительного количества подвижных сперматозоидов и продолжительности их двигательной активности, а также снижение индексов зачатия, фертильности и среднего количества живых плодов в помете интактных самок, которые с ними спаривались.

В условиях проведенного эксперимента NOEL и LOEL по репродуктивной токсичности для самок и самцов крыс Вистар являются дозы 0,01 и 0,1 мг/кг массы тела, соответственно

L.P. Ivanova, N.R. Shepelskaya, A.I. Petrashenko

THE STUDY OF INSECTICIDE DIMETHOATE EXPOSURE ON REPRODUCTIVE SYSTEM OF JUVENILE MALES AND FEMALES WISTAR RATS

Dimethoate (purity, 98%) was administered for five days per week during 10 weeks before the mating, orally by gavage at dosage levels of 0; 0,01 and 0,1 mg/kg bw per day.

Investigation results have showed that the dimethoate treatment at 0,1 mg/kg caused statistically significant decreases in the conception and fertility indexes in female rats. Also a significant decreases in the sperm motility parameters was observed in male rats exposed to the highest dose of dimethoate.

The analysis of these dates allows us to conclude that the dimethoate reproductive toxicity NOEL and LOEL are 0,01 and 0,1 mg/kg/day, respectively for both sex of animals.