

Н. О. Корнута, к.б.н.

МЕТОДИЧНІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ ПРОЯВУ ТОКСИЧНОГО ЕФЕКТУ ПЕСТИЦИДІВ НА ВАГІТНИХ САМИЦЬ І РОЗВИТОК ПЛОДУ ЛАБОРАТОРНИХ ТВАРИН

ГУ "Інститут екології та токсикології ім. Л. І. Медведя", м. Київ

В останні роки особлива увага приділяється проблемі віддалених наслідків дії хімічних речовин, які забруднюють навколишнє середовище. Жінки, особливо вагітні, раніше і гостріше реагують на вплив факторів довкілля [1, 2]. Одним із джерел можливого забруднення довкілля є хімічні препарати, які використовуються для боротьби з різними шкідливими організмами в сільському господарстві, промисловості, медицині, побуті. Всі вони об'єднані загальною назвою — пестициди. Вплив пестицидів на вагітну жінку можна виразити двома категоріями: станом здоров'я самої жінки та народженою нею дитини. Порушення первинного ланцюга відтворення — ембріонального розвитку пов'язано з тенденцією до збільшення частоти спадкових захворювань, вроджених вад і аномалій розвитку у новонароджених [3, 4].

Тому актуальною є проблема удосконалення методичних підходів виявлення хімічних агентів, які спричиняють токсичний вплив на ембріон або плід, а також методів оцінки ризику для здоров'я вагітної жінки та прогнозування сприятливого кінця вагітності [5-7].

Оцінка ризику включає в себе: ідентифікацію джерела небезпеки; оцінку експозиції — визначення шляхів надходження, кількісні рівні, час впливу, періодичність та загальна тривалість впливу; оцінку залежності доза-ефект; характеристику ризику [8-10]. Перші три етапи можна представити як якісну оцінку медико-біологічних даних для встановлення вірогідності токсичної дії під час вагітності і в пренатальний період розвитку плоду, а останній — як кількісну оцінку прогнозування дозо-залежного ефекту у людини,

яка повинна бути основою рекомендованих безпечних рівнів впливу.

Для кількісної оцінки ризику основою є результати епідеміологічних спостережень. Проте подібні дані, як правило, є тільки для хімічних сполук, які давно та широко використовуються. У всіх інших випадках така інформація має або обмежений характер, або зовсім відсутня. У зв'язку з цим головним джерелом інформації про можливі шкідливі ефекти хімічних сполук є результати, що отримані в експериментах на лабораторних тваринах, в сполученні з іншими даними, які стосуються конкретної речовини (характер і ступінь виразності біологічних ефектів, показники фармакокінетики, цитотоксичності, залежність структура-активність, а також дані *in vitro* та короткострокових тестів).

Щури є самим резистентним видом лабораторних тварин до дії тератогенів. Важливість досліджень на лабораторних тваринах важко переоцінити: по-перше, при встановленні тератогенного ефекту в експерименті його слід обов'язково приймати до уваги, оскільки співставлення результатів багатьох дослідів і клінічних спостережень свідчать про те, що практично всі сполуки, які тератогенні для людини, тератогенні і для більшості піддослідних тварин; по-друге, отримані дані дозволяють робити прогноз потенційної небезпеки пестицидів для розвитку плоду під час вагітності у людини.

Критеріями пошкоджуючої дії зовнішніх факторів, в тому числі і пестицидів, під час вагітності є:

- прояв токсичної дії на вагітний організм;
- ембріотоксичні властивості препарату, які характеризуються загибеллю ембріонів;

- фетотоксичність (порушення розвитку плоду — маса тіла і краніокаудальний розмір плоду, порушення розвитку плоду, які не носять характеру аномалій);
- тератогенний ефект (аномалії розвитку плоду — зовнішні, вісцеральні, скелетні);
- післянатальний тератогенез, що характеризується порушенням розвитку ендокринної системи, полових залоз та мозку, відхилення в поведінкових реакціях, ріст граничних нервово-психічних розладів та легких форм інтелектуальної неповноцінності, відхилення виробки умовних рефлексів, відставання в рості, неповноцінність або пригнічення репродуктивної функції в цьому періоді розвитку.

Наявність токсичного ефекту у тварин оцінюється за рядом інтегральних фізіологічних показників під час вагітності та під час розтину вагітних самиць. Такими критеріями є:

- приріст маси тіла під час вагітності;
- приріст маси тіла під час введення досліджуваної речовини;
- кількість споживання їжі та води;
- клінічні зміни;
- оцінка стану вагітних самиць під час розтину (макроскопічні дослідження та зважування внутрішніх органів);
- біохімічні дослідження сироватки крові (загальний білок, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, холестерин, тимолова проба);
- оцінка репродуктивної функції (кількість жовтих тіл, загальна кількість місць імплантації).

Критерії оцінки прояви токсичної дії пестицидних препаратів на послід:

- оцінка стану плаценти (органометричні, макроскопічні та загальногістологічні дослідження);
- кількість після імплантаційної загибелі ембріонів (рання + пізня загибель);
- загальна кількість плодів;
- кількість життєздатних плодів;
- кількість нежиттєздатних плодів;
- статеве співвідношення плодів;
- кількість вражених послідів в експериментальній групі.

Для більш об'єктивної оцінки прояви токсичної дії пестицидних препаратів на плід і виявлення тератогенної дії необхідно досліджувати плоди в кінці внутрішньоутробного розвитку. Таку оцінку проводили

наступним чином:

- зовнішній огляд (форма тіла, положення вушних раковин, очей, оцінка пащі, голови, кінцівок, хвоста);
- встановлення статі;
- маса тіла плода;
- оцінка при розтині — огляд внутрішніх органів;
- за допомогою комплексного мікроанатомічного дослідження:
- дослідження аномалій розвитку голови (серії розтинів за метод Wilson);
- дослідження аномалій розвитку кісткової системи на тотальних препаратах, забарвлених аліза-рином (метод Dawson).

Після закінчення експериментальних досліджень і статистичної обробки отриманих результатів проводиться оцінка залежності доза-ефект. Для класифікації якісних змін в експериментах з вивчення ембріотоксичності і тератогенної активності, пестициди прийнято умовно розділяти на дві групи:

1. пестициди, які викликають неспецифічні ефекти. Такі ефекти обумовлені токсичним впливом на самицю під час вагітності. Неспецифічні ефекти можуть бути викликані практично будь-якою речовиною, якщо доза речовини досить висока;
2. пестициди, які викликають специфічні ефекти. Такі пестициди

впливають на деякі стадії ембріогенезу і призводять до порушення розвитку плоду незалежно від токсичної дії на материнський організм.

Останній етап — це кількісна оцінка, яка включає в себе прогнозування потенційного дозозалежного ефекту для людини та встановлення рекомендованих безпечних рівнів впливу на основі недіючих рівнів доз (NOEL) для вагітних, ембріонального та фетального розвитку, відсутність прояви тератогенного ефекту в експериментах на лабораторних тваринах.

NOEL — це доза, встановлена в експерименті на лабораторних тваринах, ідентичних за видом та лінією, яка не викликає змін морфологічних характеристик та функціональних можливостей, не відрізняється від змін в контрольній групі тварин при однакових умовах надходження сполуки. За результатами експерименту NOEL окремо встановлюється для вагітних самиць і інтегрально для розвитку плоду. Після ретельного аналізу встановлюється лімітуючий рівень NOEL, на його основі розраховується допустима добова доза для людини.

Враховуючи обмеженість існуючих знань про механізми процесів, що протікають в системі "мати — плацента — плід", а також складність математичного апарату, який би зміг

оцінити всі токсичні ефекти, стає зрозумілим неможливість отримати точний і в той же час простий математичний вираз. Це можна зробити в рамках певних обмежень — як за механізмом дії, так і експериментальними умовами, шляхом введення так званих коефіцієнтів запасу відносно лімітуючого рівня NOEL при розрахунку допустимої добової дози пестициду. За рекомендаціями експертів ВООЗ коефіцієнт запасу складається з міжвидових та внутрішньовидових відмінностей. Для інтерпретації NOEL для хімічних сполук, які проявляють неспецифічні ефекти, використовуються низькі коефіцієнти запасу (100), а для сполук, які проявляють специфічні ефекти — більш високі. Використання високих коефіцієнтів запасу в цих випадках обумовлено тим, що неможливо точно охарактеризувати синергічні або антагоністичні фактори, які можуть відбуватися при комплексній та комбінованій дії хімічних сполук в організмі вагітної жінки в умовах довкілля.

Діюча в Україні державна система нормування факторів навколишнього середовища зорієнтована на те, що регламентування хімічних сполук, в тому числі і пестицидів, повинно забезпечити безпеку пестицидів під час вагітності для розвитку плоду, і тим самим попереджувати виникнення аномалій у нащадків.

ЛИТЕРАТУРА

1. Линева О. И., Засыпкин М. Ю. Экологические аспекты репродуктивного здоровья женщин // Мед. труд. пром. экология. — 1999. — № 3. — С. 43-45.
2. Лепьошкіна Т. Р. Навколишнє середовище і репродуктивне здоров'я // Довкілля та здоров'я. — 2004. — № 1. — С. 76-80.
3. Бочков Н. П., Боговский П. А., Напалков Н. П. Мутагены, тератогены и канцерогены: опасности реальные и возможные // Вестн. АМН СССР. — 1986. — № 9. — С. 18-25.
4. Шевырева М. П. Изучение врожденных пороков развития как важнейший элемент системы социально-гигиенического мониторинга // Гиг. сан. — 2000. — № 3. — С. 73-76.
5. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — Киев, 1988. — С. 55-67.
6. Principles for evaluating health risk to progeny associated with exposure to chemicals during pregnancy // Environmental health criteria 30. — Geneva, 1984. — 155 p.
7. Guidelines for Developmental Toxicity Risk Assessment: Notice/federal register. Environmental Protection Agency. Part 5. — 1991. — V.56, № 234. — P. 63798-63828.
8. Сердюк А. М., Тимченко О. І., Гойда Н. Г. та ін. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології. — Київ, 2003. — 190 с.
9. WHO/IPCS. Environmental Health Criteria 210: Principles for the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals. Geneva, 1999. — 179 p.
10. Онищенко Г. Г., Новиков С. М., Рахманин Ю. А. и др. Основы оценки риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих среду. — М.: НИИ ЭЧ и ГОС, 2002. — 408 с.

Н. А. Корнута

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТОКСИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ПЕСТИЦИДОВ НА БЕРЕМЕННЫХ САМОК И РАЗВИТИЕ ПЛОДА ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

В работе, в эксперименте на лабораторных животных, представлены усовершенствованные методические подходы к выявлению химических агентов, в том числе и пестицидов, которые проявляют токсическое действие на эмбрион или плод.

N. O. Kornuta

METHODICAL APPROACHES TO ESTIMATION OF DISPLAY OF TOXIC EFFECT OF PESTICIDES ON PREGNANT FEMALES AND DEVELOPMENT OF FETUSES OF LABORATORY ANIMALS

In work the improved methodical approaches to the exposure of chemical agents, including pesticides which show the toxic operating on pregnant females, embryo or fetuses in an experiment on laboratory animals are presented.