



УДК 615.9:632.95:612.6:591.16

# ИДЕНТИФИКАЦИЯ ОПАСНОСТИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКОГО ПИРЕТРОИДА АЛЬФА-ЦИПЕРМЕТРИНА

Н.Р. Шепельская, доктор мед. наук, С.Д. Сапожникова  
Институт экогигиены и токсикологии им. Л.И. Медведя МЗ Украины, Киев

**Резюме.** Вивчена репродуктивна токсичність інсектициду альфа-циперметрину при щоденному внутрішньошлунковому введенні впродовж 11 тижнів самцям і 9 тижнів самицям щурів Wistar в дозах 0; 0,2; 1,0; 3,0 мг/кг маси тіла. Виявлено антиандрогенний ефект у самців при дії максимальної дози, що проявляється зниженням абсолютної і відносної маси придатків сім'яників. У інтактних самиць, спарених з піддослідними самцями, що отримували препарат в максимальній і середній дозах, достовірно знизилася кількість живих плодів і збільшилася постімплантаційна загибель зародків і плодів. Знизилася загальна маса поносів, отриманих від самців, що піддавалися дії максимальної дози альфа-циперметрину.

У самиць при впливові максимальної дози препарату спостерігається порушення циклічних змін функції яєчників, що характеризується затримкою стадії проеструсу. Страждає плодючість тварин, знижується кількість яйцеклітин, що овулюють, і кількість живих плодів у самиць, які отримували максимальну і середню дози альфа-циперметрину. Загальна маса поносів у самиць, що піддавалися дії препарату в дозах 1,0 і 3,0 мг/кг маси тіла, знижується в порівнянні з контролем. В умовах проведеного експерименту максимальною недіючою дозою (NOAEL) є доза 0,2 мг/кг маси тіла.

**Ключові слова:** репродуктивна токсичність, альфа-циперметрин, самці і самиці щурів Wistar.

**Summary.** The influence of pesticide Alpha-cypermethrin upon the reproduction of male and female Wistar rats was studied. Pesticide was administered five days per week for 11 weeks for males and 9 weeks for females orally by gavage in dose levels 0; 0,2; 1,0; 3,0 mg/kg body weight (bw) per day. After the scheduled period of treatment females and males were paired with untreated animals.

Administration of Alpha-cypermethrin in dosage range of 3,0 mg/kg bw resulted antiandrogenic effect in males (decrease in absolute and relative epididymis weight).  $F_1$  litter size was reduced, and post implantation losses were increased in the untreated females mated with treated males of 3,0 and 1,0 mg/kg bw groups. The total  $F_1$  litter weight was reduced in untreated females inseminated by males of 3,0 mg/kg bw group.

Proestrus duration increase in the treated females was observed at 3,0 mg/kg bw. Number of ovarian corpora luteum,  $F_1$  litter size and total  $F_1$  litter weight were reduced in treated females mated with untreated males at 3,0 and 1,0 mg/kg bw. The no-adverse-observable-effect level was considered to be the dose 0,2 mg/kg bw for both males and females.

**Key words:** reproduction toxicity, alpha-cypermethrin, males and females Wistar rat.

Одной из важнейших проблем профилактической медицины является предупреждение вредного воздействия ксенобиотиков, поступающих в организм человека из различных объектов окружающей среды. В ряде случаев такими объектами могут служить продукты питания и вода, загрязненные остаточными количествами химических средств защиты растений и агрохимикатов. Решение этой проблемы сводится к минимизации загрязнения биосферы пестицидами и агрохимикатами, а также к оценке риска их применения. По определению экспертов Агентства по защите окружающей среды США (US EPA), "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". Одним из главных компонентов оценки риска пестицидов является идентификация опасности, предполагающая получение и оценку данных о токсичности тестируемого соединения с последующей экстраполяцией экспериментально полученных данных на человека и установлением Reference Dose (RfD) или Reference Concentration (RfC). Представленные в настоящем сообщении исследования альфа-циперметрина проведены с целью идентификации опасности и последующей оценки риска репродуктивной токсичности этого препарата для человека.

Инсектицид альфа-циперметрин — представитель синтетических пиретроидов второго поколения. Он состоит из двух цис-изомеров, входящих в состав циперметрина, который представляет собой рацемическую смесь четырех цис- и четырех

транс-изомеров. Пиретроиды широко применяются в основном против листогрызущих насекомых, эктопаразитов крупного и мелкого рогатого скота и москитов. Их преимущество по сравнению с другими инсектицидами состоит в высокой биологической активности против насекомых на разных стадиях развития при низких нормах расхода. Все соединения этого класса отличаются высокой липофильностью. Каждое из них содержит в своей химической структуре один или два центральных фрагмента, ответственных за специфику их биологической активности:  $-\text{COOH}_2-$ , либо  $-\text{COOCH}_2\text{N}-$  (как, например, альфа-циперметрин). Механизм действия пиретроидов на насекомых и млекопитающих принципиально не отличается. Токсичность этих соединений обусловлена их сродством к рецепторам или мишеням внутри натриевых каналов, обеспечивающих проведение нервного возбуждения, и специфическим воздействием на них, что приводит к задержке закрытия их активирующей воротной системы. Различные конфигурации центрального фрагмента в молекуле пиретроидов вызывают неодинаковую задержку — продолжительностью от миллисекунд до секунд. Цис-изомеры более активны и более токсичны, чем транс-изомеры. Цианозамещение ведет к более длительной задержке закрытия воротной системы натриевых каналов и, таким образом, также повышает токсичность [1, 2].

#### Материалы и методы

Исследования технического альфа-циперметрина выполнены на 350 крысах Wistar обоего пола. В экспериментах использованы методические подходы, отвечающие современным международным требованиям, принятым в такого рода исследованиях [3-5].

Ниже приведены физико-химические свойства изученного образца альфа-циперметрина технического.

Чистота: 95%

Химическое название (IUPAC): рацемат, содержащий (S)-альфа-циано-3-феноксibenзол (1R,3R)-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропан карбоксилат и (R)-альфа-циано-3-феноксibenзол (1S,3S)-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропан карбоксилат; и рацемат, содержащий (S)-альфа-циано-3-феноксibenзол (1R)-цис-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропан карбоксилат и (R)-альфа-циано-3-феноксibenзол (1S)-цис-3-(2,2-дихлорвинил)-2,2-диметилциклопропан карбоксилат.

Молекулярная формула:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{Cl}_2\text{NO}_3$

Молекулярная масса: 416,3

Цвет и агрегатное состояние: Белый кристалли-

ческий порошок

Растворимость: Вода — 2,06 мкг/л, n-гексан — 6,5 г/л, пропанол — 9,6 г/л, метанол — 21,3 г/л, этил ацетат — 584 г/л, толуол — 596 г/л.

Стабильность: Стабилен в кислой среде.

Химическая структура:

*Схема эксперимента.* Подопытные самцы крыс Wistar получали альфа-циперметрин ежедневно, внутривентриально с помощью зонда в течение 11 недель. По окончании запланированного периода затравки часть животных использовалась для изучения морфо-функциональных показателей состояния семенников и придатков, а оставшиеся самцы спаривались с интактными самками. На 20-й день беременности самок умерщвляли и у них определяли показатели, характеризующие репродуктивную функцию.

Подопытные самки подвергались воздействию альфа-циперметрина в течение 9 недель. По окончании затравки подопытные самки спаривались с интактными самцами. На 20-й день беременности самки умерщвлялись и у них регистрировались показатели, характеризующие состояние функции воспроизводства.

*Животные.* Крысы Wistar были получены из ПП "Био-модель сервис". Для изучения репродуктивной токсичности альфа-циперметрина была получена партия животных из 175 самцов и 175 самок массой от 100 до 125 г для самцов и от 100 до 120 г для самок. Пять дней продолжался адаптационный период, в течение которого животные адаптировались к новым условиям содержания и переходили на рацион вивария института. За животными осуществлялось ежедневное наблюдение. Перед началом воздействия масса тела самцов составляла 120–135 г, самок — 110 — 130 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 20–25 °С, влажности — от 40 до 60 %. Освещение было естественным.

*Формирование подопытных групп.* 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. 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	3	2
5	Самки до 20-го дня беременности	3	

*Продолжительность и путь введения препарата.* Изучаемое соединение вводилось экспериментальным животным в виде свежеприготовленной водной суспензии ежедневно, кроме субботы и воскресенья, внутривенно с помощью зонда, в течение 11 недель самцам и 9 недель самкам.

*Дозы.* 7 групп животных, состоящих из одной контрольной группы и шести подопытных групп самцов и самок, получали альфа-циперметрин в следующих дозах:

<b>№ группы</b>	<b>Препарат</b>	<b>Дозовый уровень, мг/кг массы тела</b>	<b>Количество животных</b>
1 (самцы)	альфа-циперметрин	3,0	25
2 (самцы)	альфа-циперметрин	1,0	25
3 (самцы)	альфа-циперметрин	0,2	25
1 (самки)	альфа-циперметрин	3,0	25
2 (самки)	альфа-циперметрин	1,0	25
3 (самки)	альфа-циперметрин	0,2	25
4 Контроль (самки+ самцы)		0	50

Параллельно с контрольными и подопытными животными содержались интактные самцы и самки (по 75 штук), предназначенные для спаривания. Интактные животные были также распределены по группам и промаркированы.

*Приготовление вводимого раствора и введение.* Для приготовления рабочих суспензий ежедневно их *tempore* готовился раствор для введения максимальной дозы альфа-циперметрина из расчета 30 мг препарата (по действующему веществу) на 100 мл рабочей суспензии (1 группа), из этой же суспензии методом пассажа готовились рабочие суспензии для введения двух меньших концентраций.

Контрольным животным вводилась дистиллированная вода с эмульгатором ОП-7 в эквивалентных количествах.

Введение осуществлялось с помощью зонда из нержавеющей стали с оливой на конце (модифицированная игла для инъекций) диаметром 1,6 мм и длиной 60 мм, насаженного на медицинский шприц объемом 2 или 5 мл.

Для коррекции количества вводимого раствора в соответствии с увеличением массы тела животные еженедельно взвешивались.

*Исследуемые показатели.* Все животные на протяжении всего периода исследования ежедневно обследовались с целью регистрации каких-либо видимых признаков реакции на воздействие изучаемого соединения. Подопытные самцы взвешивались еженедельно в течение всего периода затравки. Подопытные самки взвешивались еженедельно до периода спаривания и на 0, 6, 13 и 20 дни *post coitum*.

Интактные самцы взвешивались 2 раза в месяц, интактные самки — еженедельно. В течение последних 2-х недель периода затравки у подопытных самок ежедневно делали вагинальные мазки с целью цитологического исследования продолжи-

тельности всего эстрального цикла, частоты и длительности его отдельных стадий.

Мазки также делали с первого дня подсаживания интактных самцов к подопытным самкам и подопытных самцов к интактным самкам для определения момента спаривания.

По окончании запланированного периода затравки из каждой подопытной группы в произвольном порядке отбирали по 10 самцов, которые в дальнейшем подвергались исследованию мор-

фо-функционального состояния гонад и придатков семенников (общее количество, количество подвижных, неподвижных, патологических форм сперматозоидов, продолжительность двигательной активности спермиев).

Оставшихся 15 подопытных самцов из каждой группы спаривали с интактными самками, а подопытных самок — с интактными самцами. 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.

Определяли время, прошедшее от момента подсаживания самцов к самкам до момента установления факта оплодотворения (длительность прекоитального периода).

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) массу пометов.

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

Для оценки репродуктивной функции животных, помимо перечисленных показателей, определяли индексы спаривания, зачатия, беременности и

фертильності.

Все животные, вскрывавшиеся в ходе эксперимента, подвергались тщательному макроскопическому исследованию. Регистрировались обнаруженные изменения и отклонения. Семенники и придатки семенников от 10 подопытных и контрольных самцов выделяли и взвешивали.

Статистическая значимость межгрупповых различий оценивалась по критерию  $t$  — теста Стьюдента. Изменения показателей считали статистически значимыми при  $P < 0,05$ .

Результаты и их обсуждение

Самцы. Альфа-циперметрин в испытанных дозах не оказывал влияния на общее состояние подопытных самцов и не вызывал смертности животных. Регистрация массы тела подопытных и контрольных самцов в течение эксперимента показала, что альфа-циперметрин не влияет на динамику массы тела подопытных животных.

Макроскопическое обследование семенников и придатков не обнаружило видимой патологии этих органов. Однако наблюдались статистически значимые отклонения величины абсолютной и относительной массы придатков семенников у животных, получавших максимальную дозу препарата. Альфа-циперметрин не оказал отрицательного влияния на такие показатели, как общее количество сперматозоидов и абсолютное количество подвижных спермиев. Процент патологических форм сперматозоидов у подопытных животных также

достоверно не отличался от контроля (табл. 1).

Большинство intactных самок было покрыто подопытными самцами в первую же стадию эструса. Вариабельность значений величины прекоитального интервала в контрольной и подопытных группах не выходила за границы физиологических колебаний этого показателя (табл. 2). Оплодотворяющая способность подопытных самцов и их плодовитость, о которых судили по индексам зачатия и фертильности intactных самок отражены в табл. 2. Как свидетельствуют представленные данные, в группе животных, получавших максимальную дозу препарата, несколько снижается оплодотворяющая способность. Анализ результатов исследований репродуктивной функции intactных самок позволил прийти к заключению, что альфа-циперметрин в максимальной и средней дозах оказал отрицательное влияние на репродуктивную способность самцов, о которой судили по показателям состояния репродуктивной функции забеременевших от них intactных самок.

Количество живых плодов в первой подопытной группе статистически достоверно снизилось, а число погибших после имплантации зародышей и плодов и процент постымплантационной гибели в первой и второй подопытных группах достоверно увеличились по сравнению с контролем (табл. 2).

Обращает на себя внимание снижение массы плодов у самок третьей группы. Однако этот показатель нельзя рассматривать в отрыве от такого

Таблица 1

**Морфо-функциональные показатели состояния семенников и их придатков у самцов, подвергавшихся воздействию альфа-циперметрина**

Показатели	Стат. показатели	Доза альфа-циперметрина, мг/кг			
		3,0	1,0	0,2	0,0
Общее количество сперматозоидов, млн.	X Sx ±	6,6 1,1	8,7 0,7	9,3 0,95	9,1 0,8
Количество подвижных спермиев, млн.	X Sx ±	2,8 0,5	3,2 0,4	3,59 0,4	4,13 0,7
% подвижных сперматозоидов	X Sx ±	40,8 4,2	35,8 2,9	39,2 3,5	44,5 3,7
% патологических форм	X Sx ±	1,36 0,4	1,26 0,4	1,20 0,3	0,99 0,2
Продолжительность двигательной активности спермиев, мин.	X Sx ±	293 9,7	292 4,9	292,5 3,25	296,5 2,7
Масса семенников, г	X Sx ±	2,79 0,07	2,91 0,05	2,95 0,1	2,92 0,05
Масса придатков, г	X Sx ±	0,88 <sup>1)</sup> 0,02	1,06 0,01	1,13 0,04	1,13 0,05
Коэффициент относ. массы семенников	X Sx ±	9,48 0,16	9,88 0,4	9,20 0,30	9,81 0,48
Коэффициент относ. массы придатков	X Sx ±	2,98 <sup>2)</sup> 0,11	3,59 0,14	3,54 0,16	3,79 0,18

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

2) —  $P < 0,002$  по отношению к контролю.

Таблица 2

**Суммарные показатели состояния репродуктивной функции intactных самок, спаренных с самцами, получавшими альфа-циперметрин**

Показатели	Стат. показатели	Доза альфа-циперметрина, мг/кг			
		3,0	1,0	0,2	0,0
Индекс спаривания, %	X	100	100	96	96
Индекс зачатия, %	X	88	100	96	100
Индекс фертильности, %	X	88	100	92	96
Индекс беременности, %	X	100	100	100	100
Длительность прекоитального интервала, дни	X	3,8	4,56	3,79	2,92
	Sx	0,85	0,77	0,92	1,0
Количество желтых тел	X	12,90	13,64	13,22	13,38
	Sx	0,40	0,42	0,39	0,48
Количество живых плодов в помете	X	9,82 <sup>1)</sup>	10,96	10,61	11,54
	Sx	0,70	0,57	0,77	0,27
Число погибших до имплантации зародышей	X	1,64	1,28	1,87	1,42
	Sx	0,50	0,42	0,66	0,27
% доимплантационной гибели	X	13,39	8,90	13,82	10,29
	Sx	3,80	2,60	4,42	1,64
Число погибших после имплантации зародышей, плодов	X	1,14 <sup>2)</sup>	1,40 <sup>4)</sup>	0,74	0,42
	Sx	0,23	0,47	0,17	0,1
% постимплантационной гибели	X	8,71 <sup>3)</sup>	10,66 <sup>5)</sup>	5,65	2,91
	Sx	1,43	3,34	1,28	0,76
Средняя масса плодов, г	X	3,94	3,89	3,81 <sup>6)</sup>	4,11
	Sx	0,11	0,10	0,08	0,07
Средняя общая масса помета, г	X	37,94 <sup>7)</sup>	42,7	40,94	47,35
	Sx	2,71	2,45	3,29	1,18

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

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

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

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

7) —  $P < 0,002$  по отношению к контролю

показателя, как общая масса пометов. Как видно из представленных в таблице 2 данных, средняя общая масса пометов в этой группе статистически не отличается от таковой в контроле. В то время как в первой группе, несмотря на более высокую индивидуальную массу плодов, этот показатель достоверно ниже по сравнению с контролем.

Самки. Альфа-циперметрин не оказал влияния на общее состояние самок, получавших препарат. Гибели животных не наблюдалось. Препарат также не оказал влияния на динамику массы тела подопытных самок в период воздействия и беременности.

В течение двух недель наблюдения за эстральным циклом у самок подопытных групп, получавших препарат в средней и минимальной дозах, не отмечалось значительных отклонений в частоте и продолжительности эстрального цикла и каждой его стадии. У подопытных самок из первой группы обнаружены достоверные отклонения в продолжительности эстрогензависимой стадии проэст-

рус (табл. 3). Большинство подопытных самок спарилось с intactными самцами в первую же стадию эструса. Продолжительность прекоитального интервала в подопытных группах находилась в пределах физиологических колебаний и достоверно не отличалась от контроля.

Величины индексов зачатия, спаривания и фертильности во всех группах животных, получавших альфа-циперметрин, статистически не отличались от контроля. Индекс беременности также не изменялся (табл. 4).

Анализ остальных показателей состояния репродуктивной функции подопытных самок показал, что альфа-циперметрин оказал отрицательное влияние на плодовитость животных (табл. 4). В первой и второй подопытных группах достоверно снижаются показатели количества желтых тел и численности живых плодов в помете.

Средняя масса плодов в подопытных и контрольной группах статистически не отличаются друг от друга, однако такой интегральный показа-

Таблиця 3

## Показатели состояния эстрального цикла у самок белых крыс, подвергавшихся воздействию альфа-циперметрина

Показатели	Стат. показатели	Доза альфа-циперметрина, мг/кг			
		3,0	1,0	0,2	0,0
Продолжительность цикла, дни	X	4,25	4,16	4,18	4,33
	Sx	0,10	0,13	0,15	0,14
Длительность стадии эструс, дни	X	1,22	1,22	1,21	1,38
	Sx	0,08	0,06	0,07	0,06
Длительность стадии метаэструс, дни	X	1,12	1,05	1,04	1,17
	Sx	0,03	0,09	0,05	0,06
Длительность стадии диэструс, дни	X	1,07	1,26	1,26	1,18
	Sx	0,08	0,08	0,12	0,07
Длительность стадии проэструс, дни	X	0,83 <sup>1)</sup>	0,64	0,67	0,60
	Sx	0,04	0,06	0,06	0,04

1) — P &lt; 0,001 по отношению к контролю

Таблиця 4

## Суммарные показатели состояния репродуктивной функции самок, получавших альфа-циперметрин

Показатели	Стат. показатели	Доза альфа-циперметрина, мг/кг			
		3,0	1,0	0,2	0,0
Индекс спаривания, %	X	100	100	100	96
Индекс зачатия, %	X	100	92	92	100
Индекс фертильности, %	X	100	92	92	96
Индекс беременности, %	X	100	100	100	100
Длительность прекоитального интервала, дни	X	4,6	4,6	4,04	2,92
	Sx	0,83	0,83	0,78	0,70
Количество желтых тел	X	12,0 <sup>1)</sup>	12,13 <sup>4)</sup>	12,39	13,38
	Sx	0,47	0,39	0,55	0,48
Количество живых плодов в помете	X	9,92 <sup>2)</sup>	10,30 <sup>5)</sup>	10,65	11,54
	Sx	0,73	0,50	0,55	0,27
Число погибших до имплантации зародышей	X	1,44	1,26	1,09	1,42
	Sx	0,62	0,22	0,28	0,27
% доимплантационной гибели	X	12,90	9,93	8,51	10,29
	Sx	4,16	1,51	2,51	1,64
Число погибших после имплантации зародышей плодов	X	0,56	0,57	0,65	0,42
	Sx	0,1	0,17	0,22	0,10
% постимплантационной гибели	X	4,96	4,85	4,71	2,91
	Sx	1,15	1,51	1,58	0,76
Средняя масса плодов, г	X	4,01	4,00	4,12	4,11
	Sx	0,09	0,13	0,05	0,07
Общая масса помета, г	X	39,14 <sup>3)</sup>	40,73 <sup>6)</sup>	43,50	47,35
	Sx	2,68	1,40	1,79	1,18

1), 2), 4), 5) — P &lt; 0,05 по отношению к контролю

3) — P &lt; 0,01 по отношению к контролю

6) — P &lt; 0,001 по отношению к контролю

тель, как средняя масса помета у самок, получавших максимальную и среднюю дозы препарата, статистически достоверно снижается по сравнению с таковым показателем у контрольных самок.

Таким образом, подводя итог изложенному выше, можно сделать вывод: альфа-циперметрин при ежедневном внутрижелудочном введении сам-

цам в течение 11 недель в дозе 3,0 мг/кг массы тела оказывает репродуктивный эффект, выражающийся в уменьшении абсолютной и относительной массы придатков семенников и снижении оплодотворяющей способности животных. Кроме того, воздействие альфа-циперметрина в дозах 3,0 и 1,0 мг/кг массы тела в условиях проведенного экс-

перимента оказывает отрицательное влияние на функцию воспроизведения потомства самцов. Снижается количество живых плодов у самок, оплодотворенных самцами, получавшими максимальную дозу препарата, а также увеличивается число и процент погибших после имплантации зародышей и плодов у самок, спаренных с подопытными самцами первой и второй групп. Достоверно снижалась также средняя масса пометов у интактных самок, спаренных с самцами, подвергавшимися воздействию максимальной дозы препарата.

Альфа-циперметрин при ежедневном внутрижелудочном введении самкам в течение 9 недель в дозе 3,0 мг/кг массы тела индуцирует увеличение продолжительности стадии проэструса.

Препарат альфа-циперметрин при введении в максимальной и средней дозах вызывает также патологические изменения репродуктивной функции подопытных самок: снижается количество желтых тел, живых плодов в помете и уменьшается общая масса пометов.

При воздействии альфа-циперметрина на самок и самцов в дозе 0,2 мг/кг массы тела не зарегистрировано статистически значимых изменений изучавшихся показателей.

Таким образом, в условиях проведенного эксперимента в диапазоне изученных доз наблюдается зависимость "доза-эффект". Максимальным дозовым уровнем альфа-циперметрина, который не оказывает повреждающего действия на гонады и репродуктивную функцию самок и самцов крыс Wistar (NOAEL), является доза 0,2 мг/кг массы тела.

Анализируя полученные результаты, можно прийти к выводу, что альфа-циперметрин обладает свойствами, присущими эндокринным деструкторам. Учитывая, что изменения массы семенников и придатков у самцов являются весьма чувствительным показателем нарушения баланса половых гормонов, а также то, что деструкторы половых гормонов практически всегда вызывают нарушение эстрального цикла [4], можно с определенной долей вероятности предположить, что идентифицированные в данном эксперименте нарушения свидетельствуют о наличии у альфа-циперметрина свойств эндокрин-дисраптора. Наб-

людаемые изменения у самцов, подвергавшихся воздействию максимальной дозы препарата, можно охарактеризовать как антиандрогенный эффект, который, возможно, связан с изменением нормального уровня эстрогенов [6], о чем свидетельствует также увеличение продолжительности эстрогензависимой стадии проэструса у самок. Дисбаланс половых гормонов у самок проявляется также нарушением процессов овуляции яйцеклеток (снижение количества желтых тел в яичниках), в регуляции которого ведущая роль принадлежит прогестерону.

До настоящего времени исследования репродуктивной токсичности альфа-циперметрина не проводились. Оценка риска его репродуктивной токсичности осуществлялась на основании экстраполяции данных, полученных в экспериментах с циперметрином. Величины изучавшихся доз по исследованию репродуктивной токсичности последнего в тест-системе 3-х поколений животных составляли 0,5; 5,0 и 25 мг/кг массы тела. Токсичной для репродуктивной системы крыс Wistar оказалась доза 25 мг/кг массы тела, которая индуцировала снижение численности и общей массы пометов F1a генерации. Таким образом, можно констатировать, что такая патология, как уменьшение количества живых плодов и их массы, возникает при воздействии обоих соединений, однако альфа-циперметрин проявляет значительно более высокую токсичность по сравнению с циперметрином. Изоэффективные дозы отличаются более чем на порядок. И хотя до настоящего времени не проводилось исследований эндокрин-деструктивных свойств альфа-циперметрина, в материалах, посвященных оценке его токсических свойств, имеются указания на возможную принадлежность этого соединения к эндокринным деструкторам [7], что и подтвердили наши исследования.

Полученные результаты являются основанием для снижения существующей в Украине Reference Dose (ДСД) альфа-циперметрина, которая в настоящее время составляет 0,005 мг/кг и, следовательно, не может обеспечить безопасность его применения для репродуктивного здоровья человека.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Aldridge W.N. An Assessment of the Toxicological Properties of Pyrethroids and their Neurotoxicity / W.N. Aldridge // *Critical Reviews in Toxicology*. — 1990. — Vol. 21. — № 2. — P. 89—104.
2. Vijverberg H.P.M., van den Bercken J. Neurotoxicological Effects and the Mode of Action of Pyrethroid Insecticides / H.P.M. Vijverberg, J. van den Bercken // *Critical Reviews in Toxicology*. — 1990. — Vol. 21. — № 2. — P. 105—126.
3. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — Киев. — 1988. — С. 55—67.
4. U.S. Environmental Protection Agency. Guidelines for Reproductive Toxicity Risk Assessment. EPA/630/R-96/009; Sept. 1996. — P. 163.
5. OECD Guideline for Testing of Chemicals. Two-Generation reproduction Toxicity Study. — 22 January 2001. — P. 13.
6. Проїнова В.А. Загрязнение окружающей среды "ксеноэстрогенами" как глобальная проблема / В.А. Проїнова // *Токсикологический вестник*. — 1998. — № 2. — С. 2—6.
7. PAN Pesticides Database — Chemicals. Cypermethrin, alpha — Identification, toxicity, use, water pollution potential, ecological toxicity and regulatory information. Pesticide Action Network. North America. 2009.

Поступила 31.03.09