

ПРОБЛЕМА ОЦІНКИ РЕПРОДУКТИВНОЇ ТОКСИЧНОСТІ (ГОНАДОТОКСИЧНОСТІ) ПЕСТИЦИДІВ

Вступ. Особливе занепокоєння викликає погіршення репродуктивного здоров'я жінок, яке проявляється зростанням захворюваності серед вагітних, зменшенням числа нормальних пологів і збільшенням відхилень розвитку плода. Відомо, що репродуктивна система жінки особливо чутлива до впливу негативних факторів будь-якого походження.

Мета дослідження – розглянути проблему оцінки репродуктивної токсичності пестицидів.

Методи дослідження. Було використано загальнонаукові методи дослідження. Вони включають аналіз і синтез, індукцію та дедукацію, аналогію, абстрагування і конкретизацію, системний аналіз, формалізацію.

Результати й обговорення. Серед хвороб, що негативно впливають на стан репродуктивного здоров'я, як фактори підвищення ризику позамааткової вагітності, безплідності, розладу менструацій, появи новоутворень вагоме значення мають запальні захворювання жіночих статевих органів. Частота даної патології залишається високою і становить близько 130,0 на 10 тис. жінок. Фундаментальні дослідження останніх десятиліть дозволили визначити основні механізми функціонування репродуктивної системи жінки. Прослідковано взаємозв'язок між функцією яєчників і секрецією гонадотропінів, визначено механізми регуляції фолікулогенезу в яєчниках, сформовано теорію про вплив рівня статевих гормонів на тонічну та циклічну секрецію гонадотропінів гіпофізом, доведено цирхоральний ритм їх секреції. Це дозволило не тільки визначити основні закономірності функціонування репродуктивної системи в нормі, але й встановити типи її порушень при різних патологічних станах. До порушення репродуктивної функції жінки призводять патологічні процеси у внутрішніх статевих органах, перелік яких з кожним роком поступово поповнюється і уточнюється, чому значною мірою сприяють розробка нових та вдосконалення існуючих методів інструментальної і лабораторної діагностики. Поняття "репродуктивна токсичність хімічних речовин", у контексті ідентифікації їх небезпеки для репродуктивної системи, передбачає здатність тестованих сполук індукувати як порушення функції розмноження у дорослих тварин, так і патологію розвитку в потомства. Однак слід зазначити, що через ряд причин вивчення патогенетичних порушень у процесі ембріогенезу виносяться за рамки всіх інших досліджень з оцінки репродуктивної токсичності й методологічно кардинально від них відрізняється.

Висновки. Проведений аналіз експериментально-аналітичних даних щодо репродуктивної токсичності показав таке. 67 % пестицидів належать до речовин, що мають шкідливий вплив на функцію розмноження. Серед усіх пестицидів, які досліджували в тест-системі декількох поколінь тварин, близько 9 % проявляють вибіркочу токсичну дію на функцію розмноження. Вибіркова дія пестицидів на функцію розмноження не залежить від токсичності препаратів. Імовірність виявлення сполук, що володіють вибірковою репродуктивною токсичністю, перебуває приблизно на одному рівні для препаратів 1–3 класів небезпечності за гострою системною токсичністю. На основі отриманих результатів можна говорити про важливість вивчення особливостей токсичної дії пестицидів на репродуктивну систему та пошуку новітніх підходів в оцінці репродуктивної токсичності (гонадотоксичності) пестицидів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: репродуктивна система; репродуктивна токсичність; пестициди; репродуктивне здоров'я.

ВСТУП. Накопичені епідеміологічні дані свідчать про те, що шкідливі фактори довкілля спричиняють розвиток порушень репродуктивного здоров'я людини [1]. Спільна дія на організм комплексу пестицидів створює значне хімічне навантаження на нього та може негативно впливати на будь-якому етапі реалізації репродуктивної функції чоловіків і жінок. Такий вплив

© Я. В. Колянчук, 2018.

призводить до неефективної інтеграції біологічних процесів (біохімічних, фізіологічних, морфологічних), які необхідні для успішного функціонування репродуктивної системи. Порушення репродукції може бути наслідком як гострої, так і хронічної токсичної дії пестицидів у різні періоди життя.

Ознаки порушення репродуктивної функції (запліднення, виношування, розвиток плода)

можуть проявлятися через багато місяців, а іноді й років після дії пестицидів [2].

Репродуктивна система жінки – чітко організована система зі взаємопов'язаними структурними та функціональними елементами, підпорядкованими різним рівням регуляції. Весь каскад процесів, необхідних для дозрівання фолікула, овуляції, запліднення, функціонування жовтого тіла, підготовки ендометрія до імплантації, а також успішного продовження вагітності, залежить від злагодженого функціонування складної нейроендокринної системи, куди входять жіночі статеві органи, щитоподібна залоза, надниркові залози та вищі регуляторні центри (гіпоталамус, гіпофіз і центральна нервова система). Найменше порушення функціонування будь-якої із цих ланок може призвести до розладу функціонування всієї складної репродуктивної системи жінки, яка забезпечує реалізацію генеративної діяльності [3].

Особливе занепокоєння викликає погіршення репродуктивного здоров'я жінок, яке проявляється зростанням захворюваності серед вагітних, зменшенням числа нормальних пологів і збільшенням відхилень розвитку плода. Відомо, що репродуктивна система жінки особливо чутлива до впливу негативних факторів будь-якого походження [4].

Розвиток наукового і технологічного потенціалу України, зростання промисловості, збільшення чисельності населення та ріст урбанізації, хімізація сільського господарства неминуче призводять до збільшення експлуатації природних ресурсів, роблять усе глибшим вплив на навколишню природу. Забруднення природного середовища у зв'язку з розвитком виробничих сил не є закономірністю. Навпаки, досягнення та успіхи в розвитку науки, гігієнічної зокрема, перспективи подальшого розвитку зумовлюють усе необхідне для запобігання негативним впливам виробництва на середовище, яке оточує людину. Високий методичний рівень наукових робіт забезпечується постійним удосконаленням існуючих та створенням нових методів і принципів досліджень [5–7].

Мета дослідження – розглянути проблему оцінки репродуктивної токсичності пестицидів.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Було використано загальнонаукові методи дослідження. Вони включають аналіз і синтез, індукцію та дедукцію, аналогію, абстрагування і конкретизацію, системний аналіз, формалізацію.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Сталий розвиток суспільства будь-якої країни значною мірою залежить від стану громадського здоров'я

нації, її демографічної перспективи, що визначається здатністю населення до простого відтворення. Стійка тенденція до скорочення чисельності населення в Україні внаслідок зниження рівня народжуваності й підвищення рівня загальної смертності ставить під загрозу її майбутнє та зумовлює посилення уваги до сім'ї як осередку відтворення населення і трудового потенціалу. Не менш важливе значення як для відтворення населення, так і для збереження життя і здоров'я нового покоління має стан репродуктивного здоров'я населення [8].

Репродуктивне здоров'я населення України, опосередковане численними факторами в ланцюгу “природа – сім'я – суспільство”, динамічно розвивається, зберігаючи сліди попередніх умов і генетичної детермінації [9].

Репродуктивне здоров'я – індикатор стану здоров'я суспільства і держави. Протягом останніх десятиріч в Україні утримується недостатній рівень репродуктивного здоров'я населення внаслідок наявності й негативного впливу політичної та соціально-економічної нестабільності в державі, природних умов життєдіяльності населення [10].

У цілому стан репродуктивного здоров'я населення України за останнє десятиріччя зазнав впливу різноманітних процесів, які продовжують спричиняти зростання захворюваності та смертності, й викликає занепокоєння, тому що не відповідає міжнародним стандартам [11]. На сучасному етапі стан репродуктивного здоров'я нації характеризується низьким рівнем народжуваності на тлі високого рівня основних складових загрози репродукції особи – безпліддя, мертворожденості, спонтанних абортів, уроджених вад розвитку, материнської і малюкової смертності. Щорічно в репродуктивний вік вступає близько 300 тис. дівчат-підлітків, гармонійність розвитку яких багато в чому визначає наступне життя жінки, стан її репродуктивного потенціалу. За даними щорічних звітів, протягом останнього десятиріччя відмічають негативну динаміку їх соматичного і репродуктивного здоров'я. Нині вже при вступі в репродуктивний вік кожна дівчина має низку захворювань, у тому числі й тих, які впливають на формування репродуктивного здоров'я. Сьогодні в середньому хвороби сечостатевої системи реєструють у 88–90 дівчат із кожної тисячі, розлади менструації – у 27–29, анемії і хвороби системи кровообігу – в 9–10. Основне навантаження з проблем репродуктивного здоров'я припадає на жінок, їх репродуктивний ризик проявляється на сімейному та популяційному рівнях і в цілому об'єднує всі соціальні та медичні фактори, що призводять до зниження народжуваності й погіршення здоров'я нових генерацій дітей.

Серед співвідносної дії факторів, що впливають на стан репродуктивного здоров'я жіночого населення, вагоме значення мають злоякісні новоутворення статевої системи та молочної залози, рівень захворюваності на які має негативну тенденцію. Смертність молодих жінок від раку молочної залози також зростає і з 1996 р. перевищує середні показники Євр.-А (27 країн Європейського регіону з дуже низькою смертністю серед дітей та дорослих) (у 2003 р. – майже на 50 %). Смертність від раку матки має позитивну тенденцію, однак рівень її все ще значно перевищує середні показники Євр.-А (у 2003 р. шийки матки – у 3 рази, а тіла матки – на 58 %).

Серед хвороб, що негативно впливають на стан репродуктивного здоров'я, як фактори підвищення ризику позаматкової вагітності, безплідності, розладу менструацій, появи новоутворень вагоме значення мають запальні захворювання жіночих статевих органів. Частота даної патології залишається високою і становить близько 130,0 на 10 тис. жінок.

Відомо, що репродуктивна система жінок є одним із найбільш чутливих індикаторів стану їх здоров'я, оскільки при перших проявах будь-якого патологічного процесу часто спостерігають порушення специфічних функцій жіночого організму. Крім цього, безумовно, на стан репродуктивного здоров'я жінок суттєво впливає їх соматичне та психічне здоров'я, яке є важливою складовою показників якості життя. Ще гостріше постає дана проблема у зв'язку з від'ємним приростом населення в Україні та збільшенням кількості безплідних шлюбів [12, 13].

Фундаментальні дослідження останніх десятиліть дозволили визначити основні механізми функціонування репродуктивної системи жінки. Прослідковано взаємозв'язок між функцією яєчників і секрецією гонадотропінів, визначено механізми регуляції фолікулогенезу в яєчниках, сформувано теорію про вплив рівня статевих гормонів на тонічну та циклічну секрецію гонадотропінів гіпофізом, доведено цирхоральний ритм їх секреції. Це дозволило не тільки визначити основні закономірності функціонування репродуктивної системи в нормі, але й встановити типи її порушень при різних патологічних станах [14, 15].

До порушення репродуктивної функції жінки призводять патологічні процеси у внутрішніх статевих органах, перелік яких з кожним роком поступово поповнюється і уточнюється, чому значною мірою сприяють розробка нових та вдосконалення існуючих методів інструментальної і лабораторної діагностики.

На даний час існує достатньо велика кількість різноманітних схем і методів вивчення по-

рушень функції відтворення. Залежно від цілей і завдань структура постановки досвіду може істотно змінюватися. У даному дослідженні основну увагу приділено методології ідентифікації небажаних змін у репродуктивному процесі під впливом пестицидів.

Поняття "репродуктивна токсичність хімічних речовин", у контексті ідентифікації їх небезпеки для репродуктивної системи, передбачає здатність тестованих сполук індукувати як порушення функції розмноження у дорослих тварин, так і патологію розвитку в потомства. Однак слід зазначити, що через ряд причин вивчення патогенетичних порушень у процесі ембріогенезу вноситься за рамки всіх інших досліджень з оцінки репродуктивної токсичності й методологічно кардинально від них відрізняється.

Репродуктивна токсичність пестицидів як наукова проблема виникла в середині 50-х років ХХ ст., коли сформувалося розуміння необхідності розробки методичних підходів для вивчення можливих порушень репродуктивної функції під впливом пестицидів.

За кордоном пошук і розробка методичних підходів оформилися в методологічному тесті "Three Generation Reproductive Study" [16]. Згідно із запропонованою схемою експерименту тестування хімічних сполук передбачалось дослідження даних репродуктивної функції як мінімум 3-х поколінь і 9-ти приплодів. Незважаючи на те, що протягом десятиріччя цей методичний підхід використовували у всіх провідних зарубіжних наукових центрах світу, проблема оптимізації схеми експерименту залишалася предметом широкої наукової дискусії.

Агенція з безпеки харчових продуктів США підготувала новий програмний документ, присвячений дослідженням репродуктивної функції при оцінюванні безпеки харчових добавок і пестицидів. Перед групою експертів поставили завдання переглянути вимоги до зазначених досліджень, а також проаналізувати адекватність використовуваних на той час методів. Спочатку в основу вже застосовуваної тест-системи 3-х поколінь тварин було покладено схему досліджень, яка дозволяла отримати інформацію про дію на плідність самців і самок; дію протягом вагітності на матір; дію протягом вагітності на плід; постнатальні ефекти на матір (наприклад, стан лактації); постнатальні ефекти на потомство; мутагенні ефекти. Однак у процесі накопичення інформації стало очевидним, що розглянуту тест-систему не можна вважати адекватною для оцінювання потенційної тератогенної і мутагенної активності пестицидів [17]. Перш за все тому, що завдання доведення відсутності ризику мутагенної дії на соматичні клітини є якісно

відмінним і набагато складнішим, ніж виконання та оцінювання інших токсикологічних тестів, включаючи репродуктивні. За даними ряду авторів, найбільш достовірні й переконливі тести для виявлення хімічного мутагенезу вимагають приблизно 0,5 млн тварин або більше (залежно від деталей тесту) для того, щоб визначити подвоєння мутаційного коефіцієнта. Не витримує критики також і пропозиція про те, щоб у рамках тест-системи кількох генерацій тварин одному поколінню або одній групі батьківських тварин була надана можливість безперервного розмноження (5, 6 або більше нащадків) з метою досягнення, зрештою, значимого мутагенного ефекту, оскільки збільшення мутаційного фону або генетичну поломку не можна виявити на одному поколінні.

Що стосується тератогенності, то і в цьому випадку завдання отримати достовірні дані у використаній тест-системі вивляє ряд проблем. Відомо, що хронічне або багаторазове введення хімічних речовин змінює спроможність тварин до їх метаболізму. Швидкість метаболізму може бути як збільшена, так і зменшена залежно від того, що відбувається – індукція ферментів метаболізму в печінці або їх депресія.

Про взаємозв'язок між інтенсивністю застосування пестицидів та ускладненнями вагітності й пологів свідчать дані [18]. Так, наприклад, у 60 обстежених вагітних загроза переривання вагітності становила 36,9 %, гестоз – 35,4 %, ранній токсикоз – 33,4 %, анемії вагітних – 29,9 %, загострення екстрагенітальної патології – 23,8 %, супутні інфекції (ГРВІ, кольпіти та ін.) – 27,9 %, фетоплацентарна недостатність 13,3 %, спонтанні викидні – 4,9 %, передчасні пологи – 4,5 %, внутрішньоутробна гіпотрофія плода – 7,5 %, мертвонароджуваність – 4,5 %, уроджені вади розвитку – 4,9 %. За даними авторів [19], в узбецьких жінок-бавовнярів, які контактували під час вагітності з гексахлораном, удвічі частіше спостерігали спонтанні аборти і мертвонароджуваність, а вади розвитку плодів мали місце в 17 разів частіше, ніж у контрольній групі. Дослідження, проведені деякими науковцями, свідчать про високий фактор ризику народження дітей із *spina bifida* у матерів, які працювали в сільському господарстві й мали професійний контакт з пестицидами [20]. Аналогічні дані були отримані S. K. Rastogi відносно достовірно збільшеної кількості аномалій кінцівок серед дітей, народжених матерями в країнах з високим використанням пестицидів (коефіцієнт кореляції – 1,9–95 %, довірчий інтервал – 1,2–3,1), порівняно з ефектами з мінімальним впливом [21].

Результати експериментальних досліджень з вивчення гонадотоксичності пестицидів, які

проводила Н. Р. Шепельська [22], показали, що:

1. 65 % вивчених пестицидів у тій чи іншій дозі проявляють гонадотоксичний ефект. З них 29 % здатні викликати вибіркоче відхилення в репродуктивній функції.

2. Серед пестицидів, що проявляють гонадотоксичний ефект, 15 % вибірково впливають на самок, 35 % – на самців та 50 % однаковою мірою індують гонадотоксичний ефект і в самок, і в самців.

3. Індуковані в експерименті зміни можуть проявитися на будь-якому етапі пренатальної стадії онтогенезу. Як правило, вибіркоче гонадотоксична дія пестицидів проявляється відхиленнями в морфофункціональному стані гонад і процесах гаметогенезу в самців та зміною гормонального балансу в самок, які корелюють з порушенням розвитку зародків. Характер зазначених змін дозволяє припустити ендокринний механізм їх виникнення, тобто віднести вивчені пестициди до ендокринних деструкторів.

4. Кореляційний аналіз зв'язку між вираженням гонадотоксичної дії і гострою системною токсичністю пестицидів показав, що серед препаратів, які мають токсичний вплив на репродуктивну функцію, більша частина належить до 4 класу за гострою системною токсичністю. Тобто серед пестицидів, особливо небезпечних для репродуктивної функції (вибірково діють на репродуктивну функцію і належать до 1 та 2 класів небезпечності за репродуктивною токсичністю), більше малотоксичних сполук, ніж високотоксичних.

ВИСНОВКИ. Проведений аналіз експериментально-аналітичних даних щодо репродуктивної токсичності показав, що:

1. 67 % пестицидів належать до речовин, що мають шкідливий вплив на функцію розмноження.

2. Серед усіх пестицидів, які досліджували в тест-системі декількох поколінь тварин, близько 9 % проявляють вибіркоче токсичну дію на функцію розмноження.

3. Вибіркоче дія пестицидів на функцію розмноження не залежить від токсичності препаратів. Імовірність виявлення сполук, що володіють вибірковою репродуктивною токсичністю, перебуває приблизно на одному рівні для препаратів 1–3 класів небезпечності за гострою системною токсичністю.

Аналіз спектра виявлених пошкоджень дозволив зробити такий висновок: серед пестицидів, які володіють вибіркочим токсичним потенціалом для функції розмноження, превалюють речовини (80 %), що індують на рівні мінімально діючих доз порушення репродуктивної системи в

батьківських поколінь. До цих порушень можна віднести зміни морфологічного стану статевих залоз, гормональні відхилення, а також зниження плодючості й здатності до спаровування, зачаття і запліднення. 20 % з діючих речовин здатні вибірково індукувати порушення розвитку потомства. Останнє включає в себе такі ефекти, як підвищення внутрішньоутробної загибелі

плодів, затримка розвитку і підвищена смертність у ранній постнатальний період.

Отже, на основі отриманих результатів можна говорити про важливість вивчення особливостей токсичної дії пестицидів на репродуктивну систему та пошуку новітніх підходів в оцінці репродуктивної токсичності (гонадотоксичності) пестицидів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Здоровье и окружающая среда: решение проблемы воздействия загрязнения воздуха на здоровье : доклад Секретариата / ВОЗ. – 2015. – A68/A/CONF/2 Rev.1.
2. Wigle D. T. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants / D. T. Wigle, T. E. Arbuckle, M. C. Turner // *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* – 2008. – **11**. – No. 5–6. – P. 373–417.
3. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / под ред. Т. Ф. Татарчук, Я. П. Сокольского. – К. : Заповіт, 2006. – Ч. I. – 303 с.
4. Айламазян Э. К. Проблема охраны репродуктивного здоровья женщин в условиях экологического кризиса / Э. К. Айламазян // *Мед. акад. журн.* – 2005. – № 2. – С. 47–58.
5. Исхандаров Т. И. Комплексное нормирование пестицидов в объектах окружающей среды и их гигиенические нормативы / Т. И. Исхандаров. – Ташкент, 2014. – 173 с.
6. Методология комплексного и ускоренного нормирования пестицидов в объектах окружающей среды. – Ташкент, 2014. – 117 с.
7. Лепешко П. Н. Токсиколого-гигиеническая оценка новых химических веществ, внедряемых в производство : учеб.-метод. пособ. / П. Н. Лепешко, Л. М. Бондаренко. – Минск : БГМУ, 2017. – 55 с.
8. Репродуктивное поведение и здоровье населения (медико-социальные аспекты) / [М. В. Кулигина, Т. П. Васильева, О. В. Кулигин и др.]. – Иваново : ОАО "Изд-во "Иваново", 2008. – 240 с.
9. Репродуктивне здоров'я населення України як основний критерій ефективності соціально-економічної політики держави / Р. О. Моїсеєнко, С. Є. Мокрецов, О. О. Дудіна, Н. П. Крижина // *Україна. Здоров'я нації.* – 2012. – № 2–3 (22–23). – С. 86–91.
10. Взаємозв'язок дитячої соматичної захворюваності в анамнезі жінок фертильного віку зі станом їх репродуктивного здоров'я (прогнозування порушень) / В. В. Подольський, В. Л. Дронова, О. П. Гульчій [та ін.] // *Здоров'я жінки.* – 2005. – № 2 (22). – С. 169–173.
11. Ключко В. М. Історичні аспекти реалізації принципів державного управління в галузі охорони здоров'я / В. М. Ключко // *Держава та регіони.* – 2010. – № 3. – С. 213–217.
12. Ahman E. New estimates and trends regarding unsafe abortion mortality / E. Ahman, I. H. Shah // *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* – 2011. – **115**. – P. 121–126.
13. Гойда Н. Г. Нормативно-правове регулювання діяльності служби планування сім'ї та збереження репродуктивного здоров'я / Н. Г. Гойда, О. Ю. Бісярін // *Часопис.* – 2012. – № 4 (90), VII/VIII. – С. 7–9.
14. Станкевич В. В. Сучасні аспекти порушення менструального циклу у дівчаток-підлітків / В. В. Станкевич // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2005. – № 6. – С. 68–71.
15. Женская консультация / под ред. В. Е. Радзинского. – 2-е изд. – Петрозаводск : Интел-тек, 2007. – 382 с.
16. Osteen C. D. Economic and policy issues of U.S. agricultural pesticide use trends / C. D. Osteen // *Pest Manag. Sci.* – 2013. – **69**. – P. 1001–1025.
17. Yao K. W. Progress in studies of the male reproductive toxicity of pyrethroid insecticides / K. W. Yao // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2008. – **14** (3). – P. 268–271.
18. Про затвердження Державної програми "Репродуктивне здоров'я нації" на період до 2015 року : постанова КМУ від 27.12.2006 р. № 1849 [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <http://www.rada.gov.ua>.
19. Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy / H. R. Andersen, I. M. Schmidt, P. Grandjean [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2008. – **116**. – P. 566–572.
20. Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism / I. N. Damgaard, N. E. Skakkebaek, J. Toppari [et al.] // *Environ. Health Perspect.* – 2006. – **114**. – P. 1133–1138.
21. Rastogi S. K. A study of neurologic symptoms on exposure to organophosphate pesticides in the children of agricultural workers / S. K. Rastogi, S. Tripathi, D. Ravishanker // *Indian J. Occup. Environ. Med.* – 2010. – **14**. – P. 54–57.
22. Шепельская Н. Р. Пищевые контаминанты: методологические подходы к изучению их репродуктивной токсичности / Н. Р. Шепельская // *Проблеми харчування.* – 2013. – № 1. – С. 59–64.

REFERENCES

- (2015). Zdorovyie i okruzhayushchaya sreda: reshenie problemi vozdeystviya zagryazneniya vozdukh na zdorovyie [Health and the environment: addressing the impact of air pollution on health]. *VOZ. A68/A/CONF/2 Rev.1* [in Russian].
- Wigle D.T. (2008). Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants. *J. Toxicol. Environ. Health B. Crit. Rev.*, 11 (5-6), 373-417.
- Tatarchuk, T.F., & Sokolskiy, Ya.P. (2006). *Endokrinnaya ginekologiya (klinicheskie ocherki). Chast I [Endocrine gynecology (clinical essays). Part I]*. Kyiv: Zapovit [in Russian].
- Aylamazyan, E.K. (2005). Problema okhrany reproduktivnogo zdorovya zhenschiny v usloviyakh ekologicheskogo krizisa [Problem of protection of the reproductive female health in condition of ecological crisis]. *Med. akad. zhur. – Medical Academical Journal*, 2, 47-58 [in Russian].
- Iskandarov, T.I. (2014). *Kompleksnoe normirovanie pestitsidov v obyektakh okruzhayushchey sredy i ikh gigiyenicheskie normativy [Complex regulation of pesticides in environmental objects and their hygienic standards]*. Tashkent [in Russian].
- Metodologiya kompleksnogo i uskorenno normirovaniya pestitsidov v obyektakh okruzhayushchey sredy [Methodology of complex and accelerated standardization of pesticides in environmental objects]*. Tashkent [in Russian].
- Lepeshko, P.N. (2017). *Toksikologo-gigiyenicheskaya otsenka novykh khimicheskikh veshchestv vvedenyyaemykh v proizvodstvo [Toxicological and hygienic assessment of new chemicals introduced in production]*. Minsk: BGMU [in Russian].
- Kuligina, M.B. (2008). Reproductivnoe povedenie i zdorovyie naseleniya (mediko-sotsialnie aspekty) [Reproductive behavior and public health (medico-social aspects)]. Ivanovo [in Russian].
- Moiseienko, R.O. (2012). Reproduktyvne zdorovia naselennia Ukrainy yak osnovnyi kryterii efektyvnosti sotsialno-ekonomichnoi polityky derzhavy [Reproductive health of the population of Ukraine as the main criterion for the effectiveness of the socio-economic policy of the state]. *Ukraina. Zdorovia natsii – Ukraine. Health of the Nation*, 2-3 (22-23), 86-91 [in Ukrainian].
- (2005). Vzaiemozv'язok dytiachoi somatychnoi zakhvoriuvanosti v anamnezi zhinok fertyl'nogo viku zi stanom ikh reproduktyvnoho zdorovia (prohnozuvannia porushen) [Relationship of children's somatic morbidity in anamnesis of women of fertile age with a state of their reproductive health]. *Zdorovyie zhenshchiny – Health of a Woman*, 2 (22), 169-173 [in Ukrainian].
- Kliuzko, V.M. (2010). Istorychni aspekty realizatsii pryntsyypiv derzhavnoho upravlinnia v haluzi okhorony zdorovia [Historical aspects of implementation of state management principles in health care field]. *Derzhava ta rehiony – State and Regions*, 3, 213-217 [in Ukrainian].
- Ahman, E., & Shah, I.H. (2011). [New estimates and trends regarding unsafe abortion mortality]. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*, 115, 121-126.
- Hoida, N.H. (2012). Normatyvno-pravove rehu-livannia diialnosti sluzhby planuvannia simi ta zbere-zhennia reproduktyvnoho zdorovia [Normative-legal regulation of the service Family Planning and Reproductive Health]. *Chasopys – Herald*, 4 (90), VII/VIII, 7-9 [in Ukrainian].
- Stankevich, V.V. (2005). Sovremennye aspekty narusheniya menstrualnogo tsykla u devochek-podrostkov [Modern aspects of disorders of menstrual cycle in girls teenagers]. *Pediatrics, akusherstvo i ginekologiya – Pediatrics Obstetrics and Gynecology*, 6, 68-71 [in Russian].
- Radzinskiy, V.E. (Ed.). (2007). *Zhenskaya konsultatsiya [Women's consultation]*. Petrozavodsk: Intel-tek [in Russian].
- Osteen, K.D. (2013). Ekonomicheskie i politicheskie voprosy tendentsiy ispolzovaniya selskokho-zyastvennogo pestitsida v SShA [Economic and policy issues of U.S. agricultural pesticide use trends]. *Pest Manag. Sci.*, 69, 1001–1025.
- Yao, K.V. (2008). Progress in izuchenii muzhskoy reproduktivnoy toksichnosti piretroidnykh insektitsidov [Progress in studies of the male reproductive toxicity of pyrethroid insecticides]. *Zhonghua Nan Ke Xue.*, 14 (3), 268-271.
- Pro zatverdzhennia Derzhavnoi prohramy "Reproduktyvne zdorovia natsii" na period do 2015: postanova KMU vid 27.12.2006 p. № 1849 – <http://www.rada.gov.ua> [in Ukrainian].
- Andersen, G.R. (2008) Impaired reproductive development in sons of women occupationally exposed to pesticides during pregnancy. *Environ. Health Perspect.*, 116, 566-572.
- Damgaard, I.N., Skakkebaek, N.E., & Toppari, J. (2006). Persistent pesticides in human breast milk and cryptorchidism. *Environ. Health Perspect.*, 114, 1133-1138.
- Rastogi, S.K., Tripathi, S., & Ravishanker, D. (2010). A study of neurologic symptoms on exposure to organophosphate pesticides in the children of agricultural workers. *Indian J. Occup. Environ. Med.*, 14, 54-57.
- Shepelskaya, N.R. (2013). Pishchevyie kontaminanty: metodologicheskie podkhody k izucheniyu ikh reproduktyvnoy toksichnosti [Food contaminants: methodological approaches to the study of their reproductive toxicity]. *Problemy kharchuvannia – Problems of Nutrition*, 1, 59-64 [in Russian].

ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ТОКСИЧНОСТИ (ГОНАДОТОКСИЧНОСТИ) ПЕСТИЦИДОВ

Резюме

Вступление. Особое беспокойство вызывает ухудшение репродуктивного здоровья женщин, которое проявляется в росте заболеваемости среди беременных, уменьшении числа нормальных родов и увеличении отклонений развития плода. Известно, что репродуктивная система женщины особенно чувствительна к воздействию негативных факторов любого происхождения.

Цель исследования – рассмотреть проблему оценки репродуктивной токсичности пестицидов.

Методы исследования. Были использованы общенаучные методы исследования. Они включают анализ и синтез, индукцию и дедукцию, аналогию, абстрагирование и конкретизацию, системный анализ, формализацию.

Результаты и обсуждение. Среди болезней, негативно влияющих на состояние репродуктивного здоровья, как факторы повышения риска внематочной беременности, бесплодия, расстройства менструаций, появления новообразований весомое значение имеют воспалительные заболевания женских половых органов. Частота данной патологии остается высокой и составляет около 130,0 на 10 тыс. женщин. Фундаментальные исследования последних десятилетий позволили определить основные механизмы функционирования репродуктивной системы женщины. Прослежена взаимосвязь между функцией яичников и секрецией гонадотропинов, определены механизмы регуляции фолликулогенеза в яичниках, сформирована теория о влиянии уровня половых гормонов на тоническую и циклическую секрецию гонадотропинов гипофизом, доказан цирхоральный ритм их секреции. Это позволило не только определить основные закономерности функционирования репродуктивной системы в норме, но и установить типы ее нарушений при различных патологических состояниях. К нарушению репродуктивной функции женщины приводят патологические процессы во внутренних половых органах, перечень которых с каждым годом постепенно пополняется и уточняется, чему в значительной степени способствуют разработка новых и усовершенствование существующих методов инструментальной и лабораторной диагностики. Понятие “репродуктивная токсичность химических веществ”, в контексте идентификации их опасности для репродуктивной системы, предполагает способность тестируемых соединений индуцировать как нарушение функции размножения у взрослых животных, так и патологию развития у потомства. Однако следует отметить, что в силу ряда причин изучение патогенетических нарушений в процессе эмбриогенеза выносятся за рамки всех других исследований по оценке репродуктивной токсичности и методологически кардинально от них отличается.

Выводы. Проведенный анализ экспериментально-аналитических данных относительно репродуктивной токсичности показал следующее. 67 % пестицидов относятся к веществам, которые имеют вредное воздействие на функцию размножения. Среди всех пестицидов, которые исследовали в тест-системе нескольких поколений животных, около 9 % проявляют избирательное токсическое действие на функцию размножения. Избирательное действие пестицидов на функцию размножения не зависит от токсичности препаратов. Вероятность выявления соединений, обладающих избирательной репродуктивной токсичностью, находится примерно на одном уровне для препаратов 1–3 классов опасности по острой системной токсичности. На основе полученных результатов можно говорить о важности изучения особенностей токсического действия пестицидов на репродуктивную систему и поиска новейших подходов в оценке репродуктивной токсичности (гонадотоксичности) пестицидов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: репродуктивная система; репродуктивная токсичность; пестициды; репродуктивное здоровье.

THE PROBLEM OF ASSESSMENT OF REPRODUCTIVE TOXICITY (GONADOTOXIC) PESTICIDES

Summary

Introduction. The deterioration of women's reproductive health, which is manifested in increased morbidity among pregnant women, reducing the number of normal births and to increase the variance of fetal development is of particular concern. It is known, that female reproductive system is especially sensitive to influence of negative factors of any origin.

The aim of the study – to investigate the problems of assessment of reproductive toxicity of pesticides.

Research Methods. We used general scientific research methods. They include analysis and synthesis, induction and deduction, analogy, abstraction and specification, system analysis, formalization,

Results and Discussion. Among the diseases that negatively affect reproductive health as a factor increasing the risk of ectopic pregnancy, infertility, disorders of menstruation, the appearance of tumors, significant importance are the inflammatory diseases of female genital organs. The incidence of this pathology remains high and is about 130.0/10 thousand women. Fundamental research of recent decades has allowed determining the basic mechanisms of the functioning of the reproductive system in women. Traced the relationship between ovarian function and the secretion of gonadotropins, mechanisms of regulation folliculogenesis in the ovaries, we formed a theory about the influence of sex hormones on the tonic and cyclic secretion of gonadotropins by the pituitary gland, proven the rhythm of their secretion. This allowed us to determine not only the main regularities of the functioning of the reproductive system in norm, but also to establish the types of its disorders in various pathological conditions. Pathological processes of the internal genital organs lead, to impairment of reproductive function in women which list each year is gradually updated and refined, which greatly contributes to the development of new and improvement of existing methods of instrumental and laboratory diagnosis. The notion of reproductive toxicity of chemical substances in the context of the identification of their risk to the reproductive system involves the ability of tested compounds to induce breach of its reproductive function in adult animals, and abnormal development in the offspring. However, it should be noted that for a number of reasons for the study of pathogenetic disorders in the process of embryogenesis is taken out of the context of all other studies to assess reproductive toxicity and methodologically radically different from them.

Conclusions. Our analysis of experimental and analytical data on reproductive toxicity showed the following: 1) 67 % of the pesticides belong to substances that can cause adverse effects on the function of reproduction; 2) among all the pesticides that have been subjected to study in the test system several generations of animals, and about 9% have selective toxic effect on the reproduction function; 3) a selective effect of pesticides on the reproduction function does not depend on the toxicity of drugs. The likelihood of identifying compounds with selective reproductive toxicity is approximately the same level for preparations 1-3 hazard class acute systemic toxicity. Based on the obtained results, we can speak about the importance of studying the characteristics of toxic action of pesticides on the reproductive system and search of new approaches in the assessment of reproductive toxicity (gonadotoxic) pesticides.

KEY WORDS: reproductive system; reproductive toxicity; pesticides; reproductive health.

Отримано 17.04.18

Адреса для листування: Я. В. Колянчук, Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України, вул. Героїв Оборони, 6, Київ, 03127, Україна, e-mail: kolyanchuk.yana@gmail.com.