

ОЦІНКА НЕЙРОТОКСИЧНОГО ВПЛИВУ СИНТЕТИЧНИХ ПІРЕТРОЇДІВ: ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТОКСИЧНОЇ ДІЇ ЦИПЕРМЕТРИНУ ТА ЗЕТА-ЦИПЕРМЕТРИНУ У ПРЕ- ТА ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

І.О. Рашківська

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

РЕЗЮМЕ. Синтетичні піретроїди (СП) – інсектициди, які використовуються у побуті, сільському та лісовому господарствах. Широке застосування СП обумовлене їхньою здатністю до швидкої біодеградації, відносно низькою токсичністю для ссавців та високою інсектицидною активністю. За рахунок подібності нейрохімічних процесів, окрім впливу на комах шкідників, ці сполуки також можуть проявляти свої нейротоксичні властивості у нецільових об'єктів. Огляд наукової літератури показав, що найкращою біологічною моделлю для дослідження потенційного нейротоксичного впливу СП та екстраполяції отриманих експериментальних даних на людину є щури.

Мета роботи – дослідити вплив циперметрину та зета-циперметрину у періоді пре- та постнатального розвитку; провести порівняльну характеристику нейротоксичних властивостей циперметрину та зета-циперметрину.

Методи – у статті наведені дані двох проведених експериментів з вивчення нейротоксичної дії представників піретроїдних інсектицидів – циперметрину та зета-циперметрину.

Результати – встановлено, що циперметрин та зета-циперметрин проявляють статеву чутливість: самці щурят були більш чутливими до дії циперметрину та зета-циперметрину у порівнянні із самицями. Вплив циперметрину та зета-циперметрину в пре- і постнатальному періоді носить дозозалежний характер. Вплив у пре- і постнатальному періоді циперметрину в дозах 17,5 та 35 мг/кг і зета-циперметрину в дозі 12,5 мг/кг не викликає нейротоксичного ефекту у потомства. Експозиція циперметрином у дозі 70 мг/кг та зета-циперметрином у дозах 35 та 70 мг/кг викликають зміни поведінкових реакцій потомства обох статей. Введення циперметрину в дозі 70 мг/кг у пре- і постнатальному періоді впливає на рухову активність та пізнавальну діяльність самців щурят (за показниками збільшення латентного періоду першого руху і зменшенням кількості перетнутих квадратів). Введення зета-циперметрину в дозі 70 мг/кг викликає у потомства обох статей порушення психоемоційного стану (♂♀ – зменшення показників грумінгу), пригнічення моторної та пізнавальної діяльності (♂ – зменшення кількості перетнутих квадратів та стійок, ♀ – зменшення кількості перетнутих квадратів) та зниження адаптаційних властивостей (♂ – збільшення латентного періоду першого руху). За дії зета-циперметрину в дозі 35 мг/кг у самців спостерігали посилення тривожного стану (зменшення сумарної тривалості грумінгу). Зета-циперметрин виявляв більшу нейротоксичну дію на потомство у порівнянні з циперметрином.

Ключові слова: пестициди, синтетичні піретроїди, циперметрин, зета-циперметрин, нервова система, пренатальний період, постнатальний період, поведінкові реакції.

Вступ. Синтетичні піретроїди (СП) – інсектициди, які використовуються у побуті, сільському та лісовому господарствах. Синтетичні піретроїди є четвертою генерацією пестицидів, що прийшла на зміну карбаматам, фосфорорганічним та хлорорганічним сполукам. Широке застосування піретроїдних інсектицидів обумовлене їхньою здатністю до швидкої біодеградації, відносно низькою токсичністю для ссавців та високою інсектицидною активністю. Проте використання цих сполук супроводжується ризиком виникнення нових проблем в охороні довкілля та здоров'я населення [1-6].

Піретроїдні інсектициди відносяться до препаратів з вираженим нейротоксичним ефектом для цільових об'єктів – комах шкідників. Вплив СП на комах шкідників визначається нейрофізіологічною дією на сенсорні, центральні та рухові аксони. Молекули СП абсорбуються через кутикулу комах, проникають у Na^+ -іонні канали клітинних мембран та провокують їх пролонгований відкритий стан. Така пролонгація підсилює пасивний потік Na^+ всередину клітини, що призводить до затримки повернення Na^+ -іонних каналів до вихідного стану. В залежності від дози, СП за дії на комах можуть провокувати «нокдаун

ефект» або впливати на їхні рухові функції, що проявляються у вигляді змін у здатності літати або повзати [7, 8].

Піретроїдні інсектициди є високотоксичними для риб [9, 10]. Показаний нейротоксичний ефект у дорослих особин риб *Roesilia reticulata* за дії бета-циперметрину, що проявляється у зміні їхніх поведінкових реакцій [11]. Доведено нейротоксичну дію СП на розвиток ембріонів риб. За впливу циперметрину на ембріонів Zebrafish спостерігалися залежні від концентрації ознаки апоптозу у клітинах нервової системи (НС) [12]. В аналогічних дослідженнях за дії циперметрину у того ж виду ембріонів риб відмічали викривлення осі тіла та залежну від концентрації смертність [13].

За характером токсичної дії на ссавців СП розподіляють на інсектициди 1 типу та 2 типу. Вони відрізняються між собою за хімічною структурою, а саме наявністю ціаногрупи. Можна передбачити, що від наявності ціаногрупи залежать токсичні властивості СП. Представники 1 типу, що не містять у своїй структурі ціаногрупи (наприклад, цисметрин, перметрин, алетрин та ін.), за дії на тварин викликають гіперактивність, агресивну поведінку, тремор та м'язові контрактири. У той же час особливостями токсичної дії ціановмісних піретроїдів 2 типу (наприклад, дельтаметрин, циперметрин та ін.) є саливація, судоми та хорееатетози. СП 2 типу перевершують інсектицидну активність 1 типу в сотні разів [4, 14, 15].

Нейротоксичний ефект СП у ссавців обумовлений порушенням процесу збудження нервової клітини з подальшою деполяризацією її мембрани. Така деполяризація призводить до істотного уповільнення відкриття або закриття Na^+ -іонного каналу. В результаті чого відбувається посилення активації вхідного натрієвого струму в період генерації потенціалу дії нейронів, і, як наслідок, підвищується період рефрактерності нервового волокна, порушується генерація імпульсу у перехваті Ранвье, знижується швидкість поширення збудження по нервовій клітині. Існує думка, що високоафінне зв'язування СП з а-субодиницею Na^+ -іонного каналу у ділянках перехватів Ранвье лежить в основі їхнього нейротоксичного ефекту [8, 16].

Порушення нормального функціону-

вання Na^+ -іонних каналів на мембранах нервових клітин ссавців призводить до пригнічення активності Na^+ , K^+ , АТФази та моноаміноксидази (МАО) [8, 16, 17]. Це підтверджують проведені дослідження на щурах. При впливі циперметрину та фенвалерату у тварин спостерігали зниження Na^+ , K^+ , АТФази та МАО в мозку [18].

Окрім свого впливу на Na^+ -іонні канали нервових клітин, для ціановмісних піретроїдів існує ще додатковий механізм, який полягає у впливі СП на іонофорні канали рецепторів гамааміномасляної кислоти (ГАМК) у синапсах мозку [4, 16, 17]. У дослідженні описано зниження ГАМК у мозку щурів вже при однократному пероральному введенні альфа-циперметрину в дозі 145 мг/кг [19]. Здатність піретроїдних інсектицидів взаємодіяти з ГАМК-рецепторами призводить до порушень балансу гальмівних і збуджувальних процесів як в периферичній, так і в центральній НС [4, 16, 20].

У науковій літературі досить добре описана нейротоксична дія СП в експериментах на лабораторних тваринах дорослого віку (щури та миші). При вивченні дії піретроїдних інсектицидів на щурів, відзначали функціональні зміни нервової системи (НС). Так, наприклад, при впливі циперметрину та альфа-циперметрину у тварин спостерігали послаблення м'язової сили та зниження рухової координації [5, 19]. У дослідженнях поведінкових реакцій за дії різних представників СП (фенвалерату, дельтаметрину, циперметрину, цигалотрину та ін.) у щурів знижувалась рухова активність в різних поведінкових тестах («відкрите поле», «хрестоподібний лабіринт») [5]. При вивченні впливу фенвалерату на мишах також відзначали зміни поведінкових реакцій. Так, за дії цієї сполуки у мишей відбувалось збільшення латентного періоду першого руху та зниження рухово-пошукової активності в умовах «відкритого поля» [21].

Разом з дослідженнями впливу СП на дорослих тварин з'являються експериментальні дані, що свідчать про нейротоксичний ефект у молодих тварин, які піддавалися їхньому впливу у постнатальний період [22]. Так, за однократного введення циперметрину в дозі 0,5 мг/кг на 10-й день після народження (ДПН) у самців мише-

нят спостерігали нервово-поведінкові аномалії у різних поведінкових тестах. Ці порушення автори пов'язують зі зменшенням рівня нейропротеїнів у результаті впливу циперметрину. При повторному тестуванні в післялактаційний період у мишенят тривали зміни поведінкових реакцій. Одержані результати свідчать про довготривалі або навіть незворотні процеси через вплив циперметрину [23].

В аналогічних експериментах за дії циперметрину та перметрину з 8-го по 15-й ДПН у щурят спостерігали зміни поведінкових реакцій в умовах «відкритого поля» [22]. Порівнюючи вплив циперметрину на щурів різного віку, дійшли висновку: дегенерація дофамінергічних нейронів у тварин відбувається лише за умов експозиції в лактаційному періоді (з 5 по 19 ДПН) [24]. Це можна пояснити тим, що в постнатальний період НС завершує своє формування [25].

Оскільки існують дані про вплив піретроїдних інсектицидів на тварин різного віку, не можна ігнорувати його вплив на розвиток потомства [26, 27]. Дослідження минулих років довели, що для більшості СП характерне подолання трансплацентарного бар'єру [28, 29], що може впливати на розвиток НС плода в пренатальному періоді [30]. Відомо, що мозок на стадії ембріонального розвитку особливо вразливий до дії несприятливих ефектів хімічних речовин. У пренатальний період відбувається головна фаза нейрогенезу [31-33]. Саме тоді мозок розвивається з ектодермальних клітин складного організму ембріона, що складається з більйонів клітин, які точно розміщені, високо спеціалізовані та взаємопов'язані. У мозку, що нормально розвивається, нейрони повинні точно рухатися уздовж певних шляхів від пунктів походження до їхнього призначення, налагоджуючи зв'язок з іншими клітинами. Вплив на цьому етапі розвитку мозку може призводити до безповоротних порушень у подальшому житті [26, 32, 34]. Тому припускають, що мозок на етапі розвитку може виступати в якості мішені впливу пестицидів, зокрема СП.

В експериментальних дослідженнях деяких авторів описаний внутрішньоутробний вплив СП (перметрину, фенвалерату, циперметрину) та пов'язані з цим морфологічні, біохімічні та функціональні

зміни НС у мишей в постнатальному періоді. Так наприклад, за впливу перметрину в період активного органогенезу (10,5 день вагітності) у мишей на ДПН відбувалися морфологічні (зменшення товщини гіпокампу в середньому мозку) та біохімічні зміни (підвищення рівней норадреналіну та дофаміну) [33]. В аналогічних дослідженнях за дії фенвалерату та циперметрину в пренатальному періоді у мишей мало місце підвищення рівня дофаміну та зниження активності моноаміноксидази в мозку [31]. Окрім морфологічних та біохімічних змін, у тварин спостерігали і функціональні порушення НС. В експерименті за умов внутрішньоутробної експозиції перметрином у мишей знижувалась рухова активність у тесті «відкритого поля» [33]. За дії циперметрину з 1-го дня вагітності по 15-й день лактації у мишей спостерігали порушення адаптивних можливостей у різних поведінкових тестах [35].

Як видно з наукової літератури, для оцінки нейротоксичних властивостей СП застосовували різні біологічні моделі (риби, миші, щури). Проте для екстраполяції отриманих експериментальних даних на людину, в дослідженнях нейротоксичних властивостей пестицидів, однією з найкращих біологічних моделей є щури. В останній час у програмі OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) розроблені керівні принципи для вивчення несприятливих ефектів на стадії розвитку і початку функціонування НС у постнатальному періоді залежно від дози та часу дії хімічних речовин. Ці методичні підходи знайшли своє відображення у guideline 426 (Developmental Neurotoxicity Study) [36].

На сьогоднішній день серед СП широко застосовується група циперметринів (циперметрин, альфа-циперметрин, бета-циперметрин, зета-циперметрин). Циперметрин та його ізомери достатньо добре вивчені в токсикологічному плані на різних біологічних моделях. У тому числі, проведені дослідження щодо вивчення їхніх нейротоксичних властивостей на дорослих та молодих лабораторних тваринах. Експерименти по вивченню впливу препаратів групи циперметринів в пре- і постнатальному періоді у відповідності до вимог OECD guideline 426 не проводились.

Метою даної роботи було дослідити вплив циперметрину та зета-циперметрину на щурів у періоди пре- та постнатального розвитку; зробити порівняльну характеристику нейротоксичних властивостей циперметрину та зета-циперметрину.

Матеріали та методи досліджень. Дослідження нейротоксичної дії СП було проведено за результатами двох експериментів [37,38]. У першому дослідженні вивчали вплив циперметрину, у другому – зета-циперметрину. У двох експериментах була застосована одна біологічна модель – щури лінії Wistar Hannover.

Щури були отримані з SPF розплідника ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» та розділені відповідно до доз циперметрину: 1 група – контроль, 2 група – 17,5 мг / кг маси тіла, 3 група – 35 мг / кг маси тіла, 4 група – 70 мг / кг маси тіла; та зета-циперметрину: 1 група – контроль, 2 група – 12,5 мг/кг маси тіла, 3 група – 35 мг/кг маси тіла, 4 група – 70 мг/кг маси тіла. В обох групах контролю тваринам вводили дистильовану воду з емульгатором ОП-10 в еквівалентних кількостях. Умови утримання тварин двох експериментів були однаковими, щури мали вільний доступ до води та корму. Експозиція у двох дослідженнях тривала з 6-го дня вагітності – 21-й день лактації. Тестові субстанції вводили перорально за допомогою металевого зонду вранці у той же самий час.

Вивчення функціонального стану ЦНС проводилося в умовах «відкритого поля». Відкрите поле представляє собою рівномірно освітлений квадратний майданчик розміром 44 x 44 см з непрозорого чорного пластику, розділеного на 36 рівних квадратів зі стінками висотою 30 см. Досліди проводилися на 13, 17 та 21 день після народження (ДПН). Щурів розміщували в центрі поля, протягом 3-х хвилин оцінювали їхню поведінку та реєстрували: латентний період першого руху (час до здійснення першого кроку), кількість перетнутих квадратів (горизонтальна активність тварин), стійок (вертикальна активність тварин) та грумінгу (умивання) за період спостереження. Тестування тварин відбувалось в той же самий час.

Експерименти з тваринами проводили

відповідно до вимог OECD 426 (Guideline for Testing of Chemicals. Developmental Neurotoxicity Study) та вимог комісії з біоетики ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України»

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз динаміки прояву поведінкових реакцій самиць та самців щурят в умовах «відкритого поля» дозволив виділити наступні характерні особливості.

Дослідження, проведені на 13-й ДПН показали, що за дії циперметрину та зета-циперметрину в експериментальних групах потомства обох статей з меншою та середньою дозами не спостерігали змін поведінкових реакцій в порівнянні з контролем. Обидві тестові субстанції викликали зміни поведінкових реакцій тільки у самців щурят у максимальних дозах. У самців цих груп спостерігали: за впливу циперметрину – збільшення латентного періоду першого руху (контроль: 25 % щурят; група 70 мг/кг: 63%) і зменшення кількості перетнутих квадратів (контроль: $31,44 \pm 2,13$; група 70 мг/кг: $23,00 \pm 3,49$); при впливі зета-циперметрину: зменшення кількості перетнутих квадратів (контроль: $30,46 \pm 2,73$; група 70 мг/кг: $22,19 \pm 2,59$). Латентний період першого руху характеризує швидкість адаптації тварин до нового середовища. Показник кількості перетнутих квадратів (рухова активність тварин) пов'язаний зі станом емоційного комфорту щурят [39, 40]. У таблиці схематично відображено зміни поведінкових реакцій потомства.

Таким чином, на 13-й ДПН циперметрин та зета-циперметрин не впливали на поведінкові реакції самиць щурят в усіх вивчених дозах за досліджуваними показниками (латентний період першого руху, перетнуті квадрати, стійки, грумінг). Обидві тестові субстанції викликали зниження кількості перетнутих квадратів лише у самців щурят у дозі 70 мг/кг (за дії циперметрину у групі 70 мг/кг показник зменшувався на 26,85% у порівнянні з контрольною групою; за дії зета-циперметрину – на 27,15% відповідно).

Дослідження, проведені на 21-й ДПН, показали, що за дії циперметрину та зета-циперметрину в експериментальних групах тільки з меншими дозами не було змін

**Порівняльна характеристика циперметрину та зета-циперметрину
за показниками тесту «відкритого поля»**

Досліджувані показники	ДПН	Дози циперметрину, мг/кг															
		0	17,5	35	70	0	17,5	35	70	0	17,5	35	70	0	17,5	35	70
		Самиці				Самці				Самиці				Самці			
Латентний період першого руху	13	—	—	—	—	—	—	—	↑	—	—	—	—	—	—	—	—
	21	—	—	—	—	—	—	—	↑	—	—	—	—	—	—	—	↑
Перетнуті квадрати	13	—	—	—	—	—	—	—	↓	—	—	—	—	—	—	—	↓
	21	—	—	—	—	—	—	—	↓	—	—	—	↓	—	—	—	↓
Стійки	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	↓
Грумінг, од	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	↓	—	—	—	—
Грумінг, сек	13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	↓	↓

поведінкових реакцій у порівнянні з контролем. За впливу циперметрину в дозі 70 мг/кг у самців шурят, як і на 13-й ДПН, спостерігали збільшення латентного періоду першого руху (контроль: 25%; група 70 мг/кг: 75% шурят) і зменшення кількості перетнутих квадратів (контроль: 37,44±3,06; група 70 мг/кг: 28,88±3,14). Тоді як за дії зета-циперметрину у самців у тій же максимальній дозі, крім зменшення кількості перетнутих квадратів (контроль: 41,15±2,31; група 70 мг/кг: 29,92±2,59), додалися збільшення латентного періоду першого руху (контроль: 12%; група 70 мг/кг: 31% шурят), зниження кількості стійок, що характеризують дослідницьку активність шурят [40] (контроль: 6,88±1,15; група 70 мг/кг: 3,69±0,40) та сумарної тривалості грумінгу (контроль: 18,08±2,39; група 70 мг/кг: 10,27±2,00). Грумінг є маркером тривожного стану тварин. Зміни показників грумінгу характеризуються посиленням емоційної напруги шурят [42]. Слід зазначити, що зниження сумарної кількості грумінгу (контроль: 2,19±0,19; група 70 мг/кг: 1,54±0,23) та кількості перетнутих квадратів (контроль: 43,35±3,42; група 70 мг/кг: 29,73±3,63) почали реєструвати і у самиць групи 70 мг/кг. Крім того, у самців шурят групи 35 мг/кг також відзначали зменшення сумарної тривало-

сті грумінгу (контроль: 18,08±2,39; група 35 мг/кг: 12,54±0,93).

Таким чином, на 21-й ДПН обидві тестові субстанції викликали однакові зміни поведінкових реакцій у самців групи 70 мг/кг лише за показниками перетнутих квадратів та латентного періоду першого руху. При порівнянні кількості перетнутих квадратів за впливу циперметрину та зета-циперметрину не спостерігали особливої різниці (за дії циперметрину у групи 70 мг/кг – показник зменшувався на 32,12 % відносно контролю; за дії зета-циперметрину – на 27,29 % відповідно). Збільшення латентного періоду першого руху реєстрували у переважній кількості піддослідних самців саме за дії циперметрину порівняно зі шурятами, які піддавалися впливу зета-циперметрину (за дії циперметрину у групи 70 мг/кг показник збільшувався на 317,05 % у порівнянні з контролем; за дії зета-циперметрину у групі 70 мг/кг на 284,85 %).

Отже, підсумовуючи одержані експериментальні дані, можна констатувати, що циперметрин у меншій та середній дозах (17,5 мг/кг і 35 мг/кг) не викликав порушень поведінкових реакцій потомства обох статей у період постнатального розвитку. Введення циперметрину в дозі 70 мг/кг у пре- і постнатальному періоді

впливає на моторну активність та пізнавальну діяльність самців щурят (за показниками збільшення латентного періоду першого руху і зменшенням кількості перетнутих квадратів). Циперметрин не впливав на дослідницьку та емоційну активність тварин в усіх вивчених дозах. За дії зета-циперметрину в меншій дозі (12,5 мг/кг) не спостерігали порушень поведінкових реакцій у самиць та самців щурят. При впливові зета-циперметрину у самців групи 35 мг/кг відзначали посилення тривожного стану (зменшення сумарної тривалості грумінгу). Зета-циперметрин у дозі 70 мг/кг викликає у потомства обох статей порушення психоемоційного стану (♂♀ – зменшення показників грумінгу), пригнічення моторної та пізнавальної діяльності (♂ – зменшення кількості перетнутих квадратів та стійок, ♀ – зменшення кількості перетнутих квадратів) та зниження адаптаційних властивостей (♂ – збільшення латентного періоду першого руху).

Висновки

На підставі проведеного порівняння одержаних результатів з вивчення поведінкових реакцій щурят за дії одного рівня доз циперметрину та зета-циперметрину можна зробити наступні висновки:

1. Циперметрин та зета-циперметрин проявляють статеву чутливість: самці щурят були більш чутливими до дії циперметрину та зета-циперметрину у порівнянні зі самицями.

2. Вплив циперметрину та зета-циперметрину в пре- і постнатальному періоді має дозозалежний характер.

3. Вплив у пре- і постнатальному періоді циперметрину у дозах 17,5 та 35 мг/кг і зета-циперметрину в дозі 12,5 мг/кг не викликає нейротоксичного ефекту у потомства.

4. Експозиція циперметрином у дозі 70 мг/кг та зета-циперметрином у дозах 35 та 70 мг/кг викликають зміни поведінкових реакцій потомства обох статей. Введення циперметрину в дозі 70 мг/кг у пре- і постнатальному періоді впливає на моторну активність та пізнавальну діяльність самців щурят (за показниками збільшення латентного періоду першого руху і зменшенням кількості перетнутих квадратів). Введення зета-циперметрину в дозі 70 мг/кг викликає у потомства обох статей порушення психоемоційного стану (♂♀ – зменшення показників грумінгу), пригнічення моторної та пізнавальної діяльності (♂ – зменшення кількості перетнутих квадратів та стійок, ♀ – зменшення кількості перетнутих квадратів) та зниження адаптаційних властивостей (♂ – збільшення латентного періоду першого руху). За впливу зета-циперметрину в дозі 35 мг/кг у самців спостерігали посилення тривожного стану (зменшення сумарної тривалості грумінгу).

5. Зета-циперметрин справляв більшу нейротоксичну дію на потомство щурят у порівнянні з циперметрином.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Ensley S. M.* Pyrethrins and pyrethroids / S. M. Ensley // *Veterinary Toxicology (Second Edition)*. – 2012. – P.591–595.
2. *Saillenfait A.* Pyrethroids: exposure and health effects—an update / A. Saillenfait, D. Ndiaye, J. Sabaté // *International journal of hygiene and environmental health*. – 2015. – V. 218. – №. 3. – P. 281–292.
3. *Thatheyus A. J.* Synthetic pyrethroids: toxicity and biodegradation / A.J. Thatheyus, A.D.G. Selvam // *Applied Ecology and Environmental Sciences*. – 2013. – V. 1. – №. 3. – P. 33–36.
4. *Tsuji R.* Mammal toxicology of synthetic pyrethroids / R. Tsuji, T. Yamada, S. Kawamura // *Pyrethroids*. – Springer Berlin Heidelberg. – 2011. – P.83–111.
5. *Wolansky M. J.* Neurobehavioral toxicology of pyrethroid insecticides in adult animals: a critical review / M.J. Wolansky, J.A. Harrill // *Neurotoxicology and teratology*. – 2008. – V. 30. – №. 2. – P. 55–78.
6. Pesticide exposure and neurodevelopmental outcomes: review of the epidemiologic and animal studies / C.J. Burns, L.J. McIntosh, P.J. Mink [et. al] // *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*. – 2013. – V. 16. – №. 3-4. – P. 127–283.
7. *Ensley S. M.* Pyrethrins and pyrethroids / S.M. Ensley // *Veterinary Toxicology (Third Edition)*. – 2018. – P.515–520.
8. *Wakeling E.N.* Pyrethroids and their effects on Ion Channels / E.N. Wakeling, A.P. Neal, W.D. Atchison // *Pesticides-Advances in Chemical and Botanical Pesticides*. – InTech – 2012.
9. Early life exposure of zebrafish (*Danio rerio*) to synthetic pyrethroids and their metabolites: a comparison of phenotypic and behavioral indicators and gene expression involved in the HPT axis and innate immune system / C. Xu, X. Li, M. Jin [et. al] // *Environmental Science and Pollution Research*. – 2018. – V. 25. – №. 13. – P. 12992–13003.
10. *Arslan H.* Cypermethrin toxication leads to histopathological lesions and induces inflammation and apoptosis in common carp (*Cyprinus Carpio L.*) / H. Arslan, S. Özdemir, S. Altun // *Chemosphere*. – 2017. – V. 180. – P. 491–49.

11. Investigation of acute toxicity of beta-cypermethrin on guppies *Poecilia reticulata* / H. Polat, F. Ü. Erkoç, R. Viran [et. al] // *Chemosphere*. – 2002. – V. 49. – №. 1. – P. 39–44.
12. Developmental toxicity of cypermethrin in embryo-larval stages of zebrafish / X. Shi, A. Gu, G. Ji [et. al] // *Chemosphere*. – 2011. – V. 85. – №. 6. – P. 1010–1016.
13. Developmental neurotoxicity of pyrethroid insecticides in zebrafish embryos / A. DeMicco, K. R. Cooper, J. R. Richardson [et. al] // *Toxicological Sciences*. – 2009. – V. 113. – №. 1. – P. 177–186.
14. Ray D. E. Pyrethroid insecticides: poisoning syndromes, synergies, and therapy / D. E. Ray, D. Ray, P. J. Forshaw // *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*. – 2000. – V. 38. – №. 2. – P. 95–101.
15. Patel M. Synthetic Pyrethroids: Toxicity and Metabolism / M. Patel, P. Patil // *Journal of Agriculture and Veterinary Science*. – 2016. – V. 9. – P. 55–60.
16. Soderlund D. M. Molecular mechanisms of pyrethroid insecticide neurotoxicity: recent advances / D. M. Soderlund // *Archives of toxicology*. – 2012. – V. 86. – №. 2. – P. 165–181.
17. Ray D. E. A reassessment of the neurotoxicity of pyrethroid insecticides / D. E. Ray, J. R. Fry // *Pharmacology & therapeutics*. – 2006. – V. 111. – №. 1. – P. 174–193.
18. Malaviya M. Perinatal effects of two pyrethroid insecticides on brain neurotransmitter function in the neonatal rat / M. Malaviya, R. Husain, P. K. Seth // *Veterinary and human toxicology*. – 1993. – V. 35. – №. 2. – P. 119–122.
19. Manna S. Neuropharmacological effects of alfa-cypermethrin in rats / S. Manna, D. Bhattacharyya, T. K. Mandal, S. Dey // *Indian journal of pharmacology*. – 2005. – V. 37. – №. 1. – P. 18.
20. Hansen M.R.H. Neurological Deficits After Long-term Pyrethroid Exposure / M.R.H. Hansen, E. Jørs, F. Lander // *Environmental health insights*. – 2017. – V. 11. e 1178630217700628
21. Mandhane S.N. Neurobehavioral effects of low level fenvalerate exposure in mice / S.N. Mandhane, C.T. Chop-de // *Indian J. Exp. Biol.* – 1997. – V. 35. – №. 6. – P. 623–627.
22. Dopaminergic system modulation, behavioral changes, and oxidative stress after neonatal administration of pyrethroids / C. Nasuti, R. Gabbianelli, M. L. Falci [et al.] // *Toxicology*. – 2007. – V. 229. – №. 3. – P. 194–205.
23. Developmental neurotoxic effects of two pesticides: Behavior and neuroprotein studies on endosulfan and cypermethrin / I. Lee, P. Eriksson, A. Fredriksson [et. al] // *Toxicology*. – 2015. – V. 335. – P. 1–10.
24. Long term exposure to cypermethrin induces nigrostriatal dopaminergic neurodegeneration in adult rats: postnatal exposure enhances the susceptibility during adulthood / A.K. Singh, M.N. Tiwari, G. Upadhyay [et. al] // *Neurobiology of aging*. – 2012. – V. 33. – №. 2. – P. 404–415.
25. Developmental and age-related changes in D 1-dopamine receptors and dopamine content in the rat striatum / O. Giorgi, G. DeMontis, M.L. Porceddu [et. al] // *Developmental Brain Research*. – 1987. – V. 35. – №. 2. – P. 283–290.
26. Bjorling-Poulsen M. Potential developmental neurotoxicity of pesticides used in Europe / M. Bjorling-Poulsen, H. Andersen, P. Grandjean // *Environmental Health*. – 2008. – V. 7. – №. 1. – P. 50.
27. Oulhote Y. Urinary metabolites of organophosphate and pyrethroid pesticides and behavioral problems in Canadian children / Y. Oulhote, M.F. Bouchard // *Environmental health perspectives*. – 2013. – V. 121. – №. 11–12. – P. 1378.
28. Madu E. P. Teratogenic and embryotoxic effects of orally administered cypermethrin in pregnant albino rats / E.P. Madu // *Journal of Toxicology and Environmental Health Sciences*. – 2015. – V. 7. – №. 7. – P. 60–67.
29. Transplacental genotoxicity evaluation of cypermethrin using alkaline comet assay / Y.V. Murkunde, T.N. Sathya, N. Subashini [et al.] // *Human & experimental toxicology*. – 2012. – V. 31. – №. 2. – P. 185–192.
30. Godinho A. Perinatal exposure to type I and type II pyrethroids provoke persistent behavioral effects during rat offspring development / A. Godinho, F. Anselmo, D. Horta // *Medical Research Archives*. – 2017. – V. 5. – P. 1–12.
31. Malaviya M. Perinatal effects of two pyrethroid insecticides on brain neurotransmitter function in the neonatal rat / M. Malaviya, R. Husain, P. K. Seth // *Veterinary and human toxicology*. – 1993. – V. 35. – №. 2. – P. 119–122.
32. Rice D. Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: evidence from humans and animal models / D. Rice, S. Barone // *Environ Health Perspect*. – 2000. – V. 108. – P.511–533.
33. Prenatal exposure to permethrin influences vascular development of fetal brain and adult behavior in mice offspring / S. Imanishi, M. Okura, H. Zaha [et al.] // *Environmental toxicology*. – 2013. – V. 28. – №. 11. – P. 617–629.
34. Корнута Н.О. Стан нервової системи щурят у постнатальному періоді за впливу альфа-циперметрину на вагітних самиць / Н. О. Корнута, В. А. Перех-рестенко, П. Г. Жмілько // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2015. – № 1–2. – С. 25–28.
35. In utero and lactational exposure to low-doses of the pyrethroid insecticide cypermethrin leads to neurodevelopmental defects in male mice—An ethological and transcriptomic study / A. Laugeray, A. Herzine, O. Perche [et. al] // *PloS one*. – 2017. – V. 12. – №. 10. – P. e0184475.
36. OECD Guideline for Testing of Chemicals; Guideline 426: Developmental Neurotoxicity Study. – 2007.
37. Вплив генеричного циперметрину на поведінкові реакції щурів Wistar Hannover у період пре- і постнатального розвитку / І.О. Рашківська, М.Г. Проданчук, Н.О. Корнута [та ін.] // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2017. – № 4. – С. 12–17.
38. Рашківська І.О. Дослідження поведінкових реакцій щурят при дії зета-циперметрину у пре- та постнатальному періоді / І.О. Рашківська, М.Г. Проданчук, Н.О. Корнута // *Вісник проблем біології та медицини*. – 2018. – В. 1. – Т. 2. – № 143. – С.65–72.
39. Майоров О. Ю. Оценка индивидуально-типологических особенностей поведения и устойчивости интактных белых крыс-самцов на основе факторной модели нормального этологического спектра показателей в тесте открытое поле / О. Ю. Майоров // *Клиническая информатика и телемедицина*. – 2011. – №. 7, вып. 8. – С. 21–32.
40. Gould T. D. The open field test / T. D. Gould, D. T. Dao, C. E. Kovacsics // *Mood and anxiety related phenotypes in mice: Characterization using behavioral tests*. – 2009. – P. 1–20.
41. Kalueff A.V. Grooming and Stress / A.V. Kalueff // *KSF*. – 2002. – P. 148.

ОЦЕНКА НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ СИНТЕТИЧЕСКИХ ПИРЕТРОИДОВ:
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕЙРОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЦИПЕРМЕТРИНА
И ЗЕТА-ЦИПЕРМЕТРИНА В ПРЕ- И ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

И.А. Рашковская

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

РЕЗЮМЕ. Вступление. Синтетические пиретроиды (СП) - инсектициды, которые используются в быту, сельском и лесном хозяйствах. Широкое применение СП обусловлено их способностью к быстрой биодеградации, относительно низкой токсичностью для млекопитающих и высокой инсектицидной активностью. За счет сходства нейрoхимических процессов, кроме воздействия на насекомых вредителей, эти соединения также могут проявлять свои нейротоксические свойства к нецелевым объектам. Обзор научной литературы показал, что лучшей биологической моделью для исследования потенциального нейротоксического влияния СП и экстраполяции полученных экспериментальных данных на человека являются крысы.

Цель: провести сравнительную характеристику влияния циперметрина и зета-циперметрина в периоды пре- и постнатального развития; провести сравнительную характеристику нейротоксических свойств циперметрина и зета-циперметрина.

Материалы и методы. В статье приведены данные двух экспериментов по изучению нейротоксического влияния представителей пиретроидных инсектицидов - циперметрина и зета-циперметрина.

Результаты. В результате проведенной сравнительной характеристики поведенческих реакций крыс при действии этих соединений установлено, что циперметрин и зета-циперметрин проявляют половую чувствительность: самцы крысят были более чувствительными к действию циперметрина и зета-циперметрина по сравнению с самками. Влияние циперметрина и зета-циперметрина в пре- и постнатальном периоде носит дозозависимый характер. Влияние в пре- и постнатальном периоде циперметрина в дозах 17,5 и 35 мг/кг и зета-циперметрина в дозе 12,5 мг/кг не вызывает нейротоксического эффекта у потомства. Экспозиция циперметрина в дозе 70 мг/кг и зета-циперметрина в дозах 35 и 70 мг/кг вызывают изменения поведенческих реакций потомства обоих полов. Введение циперметрина в дозе 70 мг/кг в пре- и постнатальном периоде влияет на двигательную активность и познавательную деятельность самцов крысят (по показаниям увеличение латентного периода первого движения и уменьшение количества пересеченных квадратов). Введение зета-циперметрина в дозе 70 мг/кг вызывает у потомства обоих полов нарушение психоэмоционального состояния (♂♀ - уменьшение показателя груминга), угнетение моторной и познавательной деятельности (♂ - уменьшение количества пересеченных квадратов и стоек, ♀ - уменьшение количества пересеченных квадратов) и снижение адапционных свойств (♂ - увеличение латентного периода первого движения). При воздействии зета-циперметрина в дозе 35 мг/кг у самцов отмечали усиление тревожного состояния (уменьшение суммарной продолжительности груминга). Зета-циперметрин проявлял большее нейротоксическое действие на потомков по сравнению с влиянием циперметрина.

Ключевые слова: пестициды, синтетические пиретроиды, циперметрин, зета-циперметрин, нервная система, пренатальный период, постнатальный период, поведенческие реакции.

EVALUATION OF NEUROTOXIC EFFECT OF SYNTHETIC PYRETHROIDS: COMPARATIVE CHARACTERISTICS
OF NEUROTOXIC ACTION OF CYPERMETHRIN AND ZETA-CYPERMETHRIN IN PRE- AND POSTNATAL PERIOD

I. Rashkivska

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

ABSTRACT. Synthetic pyrethroids (SPs) are insecticides used in everyday life, in rural and forestry farms. The wide use of SPs is due to their ability to rapidly biodegrade, relatively low toxicity to mammals and high insecticidal activity. Due to the similarity of neurochemical processes, these compounds may also exhibit their neurotoxic properties in non-target objects, in addition to the effects on pests. An overview of scientific literature has shown that the best biological model for investigating the potential neurotoxic effects of SPs and extrapolation of obtained experimental data to humans is the rat.

Objective – to investigate the effect of cypermethrin and zeta-cypermethrin in pre- and postnatal development; to conduct a comparative study of the neurotoxic properties of cypermethrin and zeta-cypermethrin.

Methods – the article presents the data of two conducted experiments studying the neurotoxic activity of representatives of pyrethroid insecticides – cypermethrin and zeta-cypermethrin.

Results – it was found that cypermethrin and zeta-cypermethrin exhibit gender-related sensitivity: young male rats were more susceptible to cypermethrin and zeta-cypermethrin compared to females. The effect of cypermethrin and zeta-cypermethrin in the pre- and postnatal period is dose-dependent. Effect of cypermethrin in doses of 17.5 and 35 mg/kg and zeta-cypermethrin at a dose of 12.5 mg/kg in the pre- and postnatal period does not cause a neurotoxic effect in offspring. Cypermethrin exposure at a dose of 70 mg/kg and zeta-cypermethrin exposure in doses of 35 and 70 mg/kg causes changes in behavioural reactions of offspring of both genders. Administration of cypermethrin at a dose of 70 mg/kg in the pre and postnatal period affects motor activity and cognitive activity of young male rats (in terms of increasing the latent period of the first movement and decreasing the number of crossed squares). Administration of zeta-cypermethrin at a dose of 70 mg/kg causes in the offspring of both genders disorders in the psychoemotional state (♂♀ is a decrease in the parameters of the grooming), inhibition of motor and cognitive activity (♂ is a decrease of the number of crossed squares and pointing, ♀ is a decrease of the number of crossed squares), and reduction of adaptive properties (♂ is a increase of latent period of the first movement). Under the action of zeta-cypermethrin at a dose of 35 mg/kg in males, an increase in anxiety was observed (decrease in the total duration of the grooming). Zeta-cypermethrin showed a greater neurotoxicity on offspring compared with cypermethrin.

Key words: pesticides, synthetic pyrethroids, cypermethrin, zeta-cypermethrin, nervous system, prenatal period, postnatal period, behavioural reactions.

Надійшла до редакції 12.06.2018 р.