

ІДЕНТИФІКАЦІЯ КАНЦЕРОГЕННОСТІ КАРБЕНДАЗИМУ: ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НА МИШАХ ЛІНІЇ СВА

В.С. Лісовська, Н.М. Недопитанська, О.В. Решавська, Н.В. Терещенко, Є.А. Баглій

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

РЕЗЮМЕ. Вступ. Карбендазим — бензімідазольний фунгіцид системної дії, класифікований як можливий канцероген для людини. В Україні на основі карбендазиму зареєстровано понад 20 препаративних форм фунгіцидів, переважно генериків, тому дослідження онкогенного потенціалу карбендазиму різних виробників є актуальним.

Мета роботи — ідентифікація канцерогенності карбендазиму технічного 98% в умовах хронічного експерименту на мишах.

Методи дослідження. Дослідження проведено на 280 самцях і 280 самицях мишей лінії СВА. Карбендазим вводили тваринам упродовж 18 місяців 5 разів на тиждень внутрішньошлунково за допомогою зонду у дозах 0, 5, 25, 75 мг/кг маси тіла у вигляді 0;0,1; 0,5; 1,5% підготовленої ex tempore суспензії. Загиблих у ході експерименту тварин, а також тварин, які підлягали евтаназії відповідно до плану експерименту, піддавали патологоанатомічному розтину. Оцінку канцерогенної активності здійснювали за прямими показниками ефекту — частоті пухлин і їх латентному періоду.

Результати й обговорення. Клінічні показники стану піддослідних тварин, виживаність та частота передпухлинних змін не відрізнялись від таких у контрольних тварин. Основною причиною загибелі тварин протягом усього терміну досліджень були інτερкурентні захворювання, які мали неспецифічний характер і зустрічались приблизно з однаковою частотою у піддослідних і контрольних тварин. Частота пухлин ($n=37$) у піддослідних і контрольних тварин статистично не відрізнялася і відповідала спонтанному рівню у мишей лінії СВА.

Висновки. Частота виявлених пухлин, їх гістоструктура, локалізація та латентний період у піддослідних мишей, які отримували карбендазим у дозах 5, 25 або 75 мг/кг не відрізнялись від показників контрольних тварин. Таким чином, дослідження карбендазиму в експерименті на мишах лінії СВА при внутрішньошлунковому введенні препарату впродовж 78 тижнів не виявило канцерогенного потенціалу речовини.

Ключові слова: пестициди, карбендазим, канцерогенність, миші.

Карбендазим (метил-1Н-бензімідазол-2-іл-карбамат) — бензімідазольний фунгіцид системної дії, призначений для захисту рослин від патогенних грибів, застосовується також як консервант овочів, фруктів і зернових продуктів, у лакофарбовій, шкіряній і паперовій промисловості [1]. Карбендазим володіє експериментально доведеною репродуктивною токсичністю, його використання заборонено у США [2] та країнах Європейського союзу [3]. Експерти ЕРА ще у 1989 році класифікували карбендазим як можливий канцероген для людини (група С) [4]. Відомо, що карбендазим спричиняє розвиток пухлин печінки у мишей ліній CD-1 та Swiss [5, 6]. В Україні на основі карбендазиму зареєстровано понад 20 препаративних форм фунгіцидів, переважно генериків [7], тому дослідження онкогенного потенціалу карбендазиму різних виробників залишається актуальним.

Мета дослідження — ідентифікація канцерогенності карбендазиму технічного 98% в умовах хронічного експерименту на мишах.

Матеріали та методи. Дослідження проводилося на базі ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя МОЗ України» (м. Київ).

Для дослідів було відібрано 560 статевозрілих мишей лінії СВА — 280 самців і 280 самиць. Середня маса самців становила $21,6 \pm 2,5$ г, самиць — $19,0 \pm 3,1$ г, початковий вік тварин 2-2,5 міс. Мишей розділили на 4 групи по 140 тварин у кожній (самців і самиць порівну) й ідентифікували за допомогою індивідуальних міток.

Піддослідні і контрольні лабораторні тварини перебували в однакових стандартизованих умовах на збалансованому раціоні. Акліматизація тварин в умовах віварію здійснювалася протягом 2 тижнів із дня надходження. Усі тварини після карантину пройшли ветеринарний огляд, були рандомізовані, промарковані, розсажені по клітках.

Дози карбендазиму підібрані на підставі аналізу попередніх досліджень із вивчення його хронічної токсичності і канцерогенності у мишей. Карбендазим в водили тва-

ринам протягом 18 місяців 5 разів на тиждень у шлунок за допомогою атравматичного металевого зонду у дозах 5, 25 і 75 мг/кг маси тіла (1-а, 2-а, 3-я групи відповідно) у вигляді 0,1; 0,5; 1,5% підготовленої *ex tempore* суспензії. Тварини контрольної групи отримували воду в тому ж об'ємі й тим же способом введення, що й піддослідні.

Наприкінці кожного тижня тварин зважували, розраховували значення середньої ваги і приросту маси тіла. Щодня здійснювали клінічний огляд тварин з метою виявлення будь-яких відхилень, пов'язаних із впливом досліджуваної речовини. Оцінювали поведінку, рухливість, стан шкіри та по-кривів, слизових оболонок. Для виявлення поверхневих і підшкірних новоутворень проводили пальпацію тварин.

Загиблих у ході експерименту тварин, а також тих, які підлягали евтаназії відповідно до плану експерименту, піддавали патологоанатомічному розтину. Для встановлення гістологічного діагнозу виявлених пухлин у мишей керувалися класифікацією пухлин лабораторних тварин, представленої в IARC Scientific Publications [8].

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили з використанням загальноприйнятих методів статистики [9] і рекомендованих Міжнародним агентством з вивчення раку методів аналізу результатів хронічних експериментів на наявність канцерогенних властивостей [10, 11]. Оцінку канцерогенної активності здійснювали за прямими показниками ефекту — частоті пухлин та їх латентному періоду. Попарне порівняння показників кожної групи з контролем відносно спостережуваних/очікуваних чисел за допомогою скоригованого на супутню смертність “logrank” тесту виконували з комбінуванням таблиць контингентності 2x2 за термінами виявлення пухлин і критерію χ^2 . Значимість патогістологічних змін непухлинної природи у тканинах оцінювали за допомогою точного одностороннього критерію Фішера [9]. Наявність канцерогенного ефекту аналізували відповідно до рекомендацій R. Peto і співавт. [10, 11]. Зв'язок між впливом речовини на організм і розвитком пухлин також визначали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу [9].

Результати та обговорення. Клінічне обстеження, що проводилося протягом усього експерименту, не виявило порушень фізіологічного стану мишей експериментальних груп у порівнянні з тваринами контрольної групи: не спостерігали відмінностей у поведінці, руховій активності, апетиті, диханні, стані шкіри та покривів, слизових оболонок. Маса тіла самців і самиць, які отримували препарат в різних дозах, не знижувалася як при порівнянні піддослідних груп між собою, так і відносно контрольних тварин.

Вживаність піддослідних тварин також достовірно не відрізнялася від такої контрольних мишей. При цьому у самців, які отримували препарат у низькій і середній дозі (1-а і 2-а групи відповідно), смертність у другій половині експерименту (10-14 міс) була дещо вищою, ніж у контрольних і тих, які отримували максимальну дозу препарату. У самиць приблизно в ті ж терміни зростала смертність при введенні високої дози.

Статистичний аналіз отриманих даних не виявив достовірного зв'язку між дозою препарату, яку одержали тварини, та їх середньою тривалістю життя (СТЖ). СТЖ у самців, які отримували низьку або середню дозу, була меншою порівняно з контролем і тваринами, яким вводили високу дозу. У самиць зменшення СТЖ спостерігалось тільки в групі високої дози.

Основною причиною загибелі тварин протягом усього терміну досліджень були інфекційні захворювання, які мали неспецифічний характер і зустрічалися приблизно з однаковою частотою у піддослідних і контрольних тварин. Переважно це були запальні процеси (пневмонії, поодинокі абсцеси в різних органах), порушення обміну речовин (системний амілоїдоз, диспротейнози різного ступеня вираженості, кальцієві петрифікати), а також характерні для мишей пов'язані з віком полікістозні переродження кори нирок, застійні кісти в органах статеві сфери.

У поодиноких випадках у мишей виявлялися гіперплазії, які вважаються передпухлинними станами: у печінці у вигляді осередкової гіперплазії гепатоцитів (у самців 1-ї і 2-ї груп, по одному випадку у кожній) і гіперплазія ендотелію судин (у самця 2-ї групи), у сечовому міхурі у вигляді папіло-

матозних вироснів (у самця 1-ї групи) уротелію і утворенням гнізд Брунна (у самця 3-ї групи). Зареєстровані випадки папілярної гіперплазії епітелію у сім'яних пухирцях (в однієї тварини 1-ї групи) і залозистої гіперплазії матки (по одному випадку у 3-й і контрольній групах). Оскільки ці знахідки були поодинокими і зустрічалися у тварин як піддослідних, так і контрольної груп, можна вважати, що передпухлинні стани носили випадковий характер і не були пов'язані із впливом карбендазиму.

При патологоанатомічному дослідженні тканин загиблих тварин і після евтаназії було виявлено 37 пухлин з локалізацією у печінці (15), легенях (8), молочній залозі (5), матці (3), яєчниках (3), гемопоетичній системі (3) (табл.1). Гістоморфологічний спектр новоутворень у мишей як контрольної, так і піддослідних груп був характерний для даних виду і лінії тварин [8, 12-14]. Серед пухлин печінки і легень були виявлені аденоми і аденокарциноми; молочної залози — аденокарцинома, саркома; матки — аденома, аденокарцинома, саркома. У яєчниках виявлені гранулозоклітинні пухлини і текома, в гемопоетичній системі — лімфосаркоми (рис. 1).

Безпосереднім критерієм оцінки канцерогенного ефекту в експериментальних дослідженнях є частота пухлин, обчислена відносно ефективного числа (кількість мишей, які дожили до появи першої пухлини у піддослідних групах). При статистичному аналізі не виявлено збільшення загальної частоти пухлин мишей обох статей у піддослідних групах порівняно з контролем.

Між частотою злоякісних пухлин, виявлених у піддослідних і контрольних тварин, також не встановлено статистично значимої різниці. Метастатичні і множинні пухлини у даному експерименті не спостерігалися. У самців кількість доброякісних пухлин превалювала над злоякісними. У самиць, навпаки, злоякісних пухлин було виявлено більше, ніж доброякісних. У контрольній групі їх співвідношення (доброякісні/злоякісні) становило 0,6, у 1-й і 2-й піддослідних групах - 1,0 і 1,0 відповідно. У 3-й групі виявлені лише 2 злоякісні новоутворення різної локалізації за відсутності доброякісних.

Загалом частота виявлення пухлин у досліджуваних і контрольній групах з ура-

хуванням інтеркурентної смертності тварин відповідала онкологічній характеристиці мишей лінії СВА [12-14]. Найбільш помітні відмінності між групами відзначилися щодо частоти пухлин легень у самців 1-ї групи порівняно з контролем, проте більш детальний аналіз із низкою поправок, а також із застосуванням точного одностороннього критерію Фішера не виявив статистичної різниці за даним показником ($p=0,0921$).

Оцінку латентного періоду появи пухлин проводили на підставі клінічних спостережень і результатів гістологічних досліджень тварин, забитих через 52 тижні від початку експерименту. У результаті було знайдено кілька новоутворень молочної залози у самиць, терміни їх виявлення у контрольній і досліджуваних групах тварин статистично не відрізнялися.

У тварин, які отримували карбендазим, не було виявлено передпухлинних станів, що свідчили б про канцерогенез у конкретному органі чи тканині, зростали за кількістю у подальші терміни експерименту або могли бути використані для визначення латентного періоду відповідних пухлин.

Час виявлення першої пухлини у самців контрольної групи був значно меншим, ніж у мишей піддослідних груп. У контрольних самців перша пухлина виявлена у загиблої тварини через 196 діб експерименту (28 тиж) і являла собою аденому печінки. Серед тварин піддослідних груп перша пухлина - аденома легень - виявлена на 281-у добу (41 тиж) у самця 1-ї групи; на 298-у добу (43 тиж) виявлена аденома печінки у тварини 2-ї групи; у 3-й групі аденокарцинома печінки виявлена на 480-ту добу (69 тиж).

У самиць перша пухлина (аденокарцинома молочної залози) виявлена у загиблої тварини через 307 діб експерименту (44 тиж) у 1-й групі. У контрольній групі перша пухлина (аденома печінки) виявлена у близькі терміни — на 353-ту добу (51 тиж). В інших піддослідних групах (2-й і 3-й) перші пухлини виявлені пізніше - відповідно на 406-ту добу (58 тиж; аденома печінки) і на 455-ту добу (65 тиж; лімфосаркома).

Отже, першими пухлинами, як правило, були новоутворення печінки. Скорочення їх латентного періоду не спостерігалося, оскільки всі вони утворилися у тварин піддослідних груп пізніше, ніж у контрольній.

Таблиця 1

Локалізація та гістологічний тип злоякісних пухлин у мишей

Локалізація та гістологічний тип пухлини	Група (доза карбеназіму, мг/кг)												
	Самці						Разом пухлин	Самиці					
	1 (5)	2 (25)	3 (75)	4 (0)	Разом пухлин			1 (5)	2 (25)	3 (75)	4 (0)	Разом пухлин	
1	Печінка	1 (2,3%)	4 (8,8%)	4 (13,3)	2 (3,6%)	11	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0	2 (3,9%)	4		
	Аденома	1 (2,3%)	3 (6,6%)	3 (10%)	2 (3,6%)		0	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0		2 (3,9%)	
	Аденокарцинома	0	1 (2,2%)	1 (3,3%)	0		1 (1,8%)	0	0	0			
2	Легені	3 (7%)	2 (4,4%)	0	0	5	1 (1,8%)	2 (3,8%)	0	0	3		
	Аденома	1 (2,3%)	1 (2,2%)	0	0		1 (1,8%)	1 (1,9%)	0	0			
	Аденокарцинома	2 (4,7%)	1 (2,2%)	0	0		0	1 (1,9%)	0	0			
3	Молочна залоза	0	0	0	0	0	1 (1,8%)	2 (3,8%)	1 (2,7%)	1 (1,9%)	5		
	Аденокарцинома	0	0	0	0		1 (1,8%)	2 (3,8%)	1 (2,7%)	0			
	Саркома	0	0	0	0		0	0	0	1 (1,9%)			
4	Матка	—	—	—	—	—	1 (1,8%)	1 (1,9%)	0	1 (1,9%)	3		
	Аденома	—	—	—	—		0	1 (1,9%)	0	0			
	Аденокарцинома	—	—	—	—		1 (1,8%)	0	0	0			
5	Саркома	—	—	—	—	—	0	0	0	1 (1,9%)	3		
	Яєчники	—	—	—	—		0	0	0	3 (5,8%)			
	Текома	—	—	—	—		0	0	0	1 (1,9%)			
6	Гранульозоклітинна пухлина	—	—	—	—	1	0	0	0	2 (3,9%)	2		
	Гемопоетична система	0	0	0	1 (1,8%)		0	0	1 (1,9%)	1 (1,9%)			
	Лімфосаркома	0	0	0	1 (1,8%)		0	0	1 (1,9%)	1 (1,9%)			
Кількість пухлин по групах		4	6	4	3	17	4	6	2	8	20		

Тривалість середнього латентного періоду пухлин у самців, які отримували карбендазім, була більшою, ніж у контрольних тварин ($p < 0,05$). У самиць, які отримували карбендазім, і контрольних тварин середня тривалість латентного періоду суттєво не відрізнялася. Не виявлено скорочення СТЖ мишей з пухлинами, які отримували карбендазім, порівняно з контрольними тваринами. Навпаки, СТЖ самців з пухлинами була більшою порівняно із величиною цього показника у самців загальної популяції. У самиць 1-ї та 2-ї груп різниці у СТЖ у тварин з пухлинами і мишей загальної популяції не спостерігалось. І тільки у тварин 3-ї групи виявлено статистично значиме ($p < 0,05$) зростання СТЖу мишей з пухлинами порівняно з усіма тваринами в групі.

Аналіз з поправкою на супутню смертність не виявив статистично значимого скорочення тривалості середнього латентного періоду пухлин печінки і легень у піддослідних тварин порівняно з контролем. Решта пухлин виявлялися у поодиноких випадках у групі.

Аналіз смертності тварин із пухлинами залежно від типу новоутворення показав, що переважна кількість пухлин виявлялися під час термінальної евтаназії.

За висновком Європейської мережі дії щодо пестицидів (PANEurope), карбендазім є небезпечним хімічним токсином, який може викликати мальформації у плода, порушувати «розпаковку» хромосом, негативно впливати на репродуктивну систему, чинити генотоксичний ефект, викликати безпліддя і рак [15]. На сьогодні карбендазім (так само як беноміл, який метаболізується до карбендазіму) заборонений до використання у країнах Євро-

пейського союзу, Австралії, США, Канаді, хоча продовжує застосовуватись у багатьох інших країнах, а також і в Україні.

Проведене дослідження на мишах в умовах хронічного 18-місячного експерименту не виявило канцерогенної активності даного карбендазіму. Проте з огляду на його механізм дії (зв'язування з тубуліном з наступним пригніченням зборки мікротрубочок), мутагенну активність і репродуктивну токсичність, а також неоднозначність прямої екстраполяції даних з лабораторних тварин на людину, повністю виключити небезпеку канцерогенного ефекту карбендазіму в людини неможливо.

З іншого боку, останнім часом з'являються дослідження щодо антипроліферативної і протипухлинної властивості карбендазіму. Карбендазім інгібує проліферацію пухлинних клітин ссавців, зокрема мультирезистентних і p53-дефіцитних клітинних ліній меланоми, раку грудної залози, яєчників і товстої кишки [1]. Антипроліферативна дія карбендазіму ґрунтується на здатності зупиняти клітинний цикл у G2/M фазі з наступним індукуванням апоптозу.

Висновки

В умовах проведеного експерименту частота виявлених пухлин, їх гістоструктура, локалізація та латентний період у піддослідних мишей, які отримували карбендазім у дозах 5, 25 або 75 мг/кг, не відрізнялись від показників контрольних тварин.

Таким чином, результати дослідження канцерогенної активності карбендазіму в експерименті на мишах лінії СВА при внутрішньошлунковому введенні препарату впродовж 78 тижнів не виявили канцерогенного потенціалу речовини.

REFERENCES

1. Goyal K., Sharma A., Arya R., et al. Double Edge Sword Behavior of Carbendazim: A Potent Fungicide with Anticancer Therapeutic Properties. *Anticancer Agents Med Chem.* 2018; 18 (1): P.38-45.
2. List of banned pesticides and pesticides watchlist. Version 1.0 2015. https://utz.org/wp-content/uploads/2015/12/EN_UTZ_List-of-Banned-Pesticides-Watchlist_v1.0_2015.pdf
3. EU Pesticides database. Active substance carbendazime. <https://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.selection&language=EN>
4. US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs. Chemicals Evaluated for Carcinogenic Potential Annual Cancer Report 2017. - 35 pp.
5. Conclusion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance carbendazim. European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy. *EFSA Journal* 2010; 8(5):1598.
6. Australian Pesticides and Veterinary Medicines Authority, Chemical Review Program. Human Health Risk Assessment of Carbendazim. Prepared by Office of Chemical Safety and Environmental Health Office of Health Protection of the Department of Health and Ageing. Canberra, June 2008. - 137 pp.
7. Перелік пестицидів і агрохімікатів, дозволених до використання в Україні, Офіційне видання. Київ. Юнівест Медіа, 2018. - 1040 с.
8. Pathology of tumours in laboratory animals. Vol.1- Tumors

- in the mouse. Second Edition. Edited by V.S. Turusov and U. Mohr. - Lyon: IARC Scientific Publications №23. 1979. P. 667.
9. Плохинский Н.А. Биометрия. - М.: Издательство Московского государственного университета. 1970. - 352 с.
10. Турусов В.С., Парфенов Ю.Д. Методы выявления и регламентирования химических канцерогенов. - М.: Медицина. 1986. - 125с.
11. Peto R., Pike N.E., Day N.F. et al. Guidelines for simple, sensitive significance tests for carcinogenic effects in long-term animal experiments. In IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to human. Suppl.2. Long-term and short-term screening assays for carcinogens: a critical appraisal - Lyon. 1980. - P.311-425.
12. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований /Баландова З.К., Душкин В.Н. и др.//Москва: Наука, 1983 - 191 с.
13. Влияние мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей/ Анисимов В.Н., Заварзина Н.Ю., Забежинский М.А. и др.//Вопросы онкологии. 2000. Т. 46. №3. - С.311-318.
14. Пылев Л.Н., Васильева Л.А., Плисс Г.Б. Методологические подходы к изучению канцерогенных свойств веществ. // Вопросы онкологии. 2000. Т. 46. №3. — С. 320-327.
15. Summary on Carbendazim - PAN Europe. Available at <https://www.pan-europe.info>

**ИДЕНТИФИКАЦИЯ КАНЦЕРОГЕННОСТИ КАРБЕНДАЗИМА: ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ НА МЫШАХ ЛИНИИ СВА**

В.С. Лисовская, Н.Н. Недопитанская, Е.В. Решавская, Н.В. Терещенко, Е.А. Баглей
ГП “Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности
имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины”, г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Вступлення. Карбендазим — бензимидазольний фунгицид системного действия, класифіциований як можливий канцероген для людини. В Україні на основі карбендазіма зареєстровано більше 20 препаративних форм фунгицидів, переважно генериків, тому дослідження онкогенного потенціалу карбендазіма різних виробників є актуальним.

Цель исследования — изучение канцерогенности карбендазима технического 98% в условиях хронического эксперимента на мышах.

Методы исследования. Исследование проведено на 280 самцах и 280 самках мышей линии СВА. Карбендазим вводили животным в течение 18 месяцев 5 раз в неделю зондом в желудок в дозах 0, 5, 25, 75 мг/кг массы тела в виде 0;0,1; 0,5, 1,5% подготовленной ex tempore суспензии. Погибших в ходе эксперимента животных, а также животных, подлежащих эвтаназии в соответствии с планом эксперимента, подвергали патологоанатомическому вскрытию. Оценку канцерогенности проводили по прямым показателям эффекта — частоте опухолей и их латентному периоду.

Результаты и обсуждение. Клинические показатели состояния подопытных животных, выживаемость и частота предопухолевых изменений не отличались от таковых у контрольных животных. Основной причиной гибели животных в течение всего периода исследований были интеркуррентные заболевания, которые имели неспецифический характер и встречались примерно с одинаковой частотой у подопытных и контрольных животных. Частота опухолей (n=37) у подопытных и контрольных животных статистически не различалась и соответствовала спонтанному уровню мышей линии СВА.

Выводы. Частота выявленных опухолей, их гистоструктура, локализация и латентный период у подопытных мышей, получавших карбендазим в дозах 5, 25 или 75 мг/кг не отличались от показателей контрольных животных. Таким образом, исследование карбендазіма в експерименті на мишах лінії СВА при внутрішньшлудочному введенні препарату в течение 78 недель не обнаружило канцерогенного потенциала вещества.

Ключевые слова: пестициды, карбендазим, канцерогенность, мыши.

IDENTIFICATION OF CARBENDAZIM CARCINOGENICITY: EXPERIMENTAL STUDY IN CBA MICE

V. Lisovska, N. Nedopytanska, O. Reshavska, N. Tereshchenko, Ye. Bahlii
State Enterprise “L. I. Medved’s Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety”,
Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Introduction. Carbendazim is a systemic benzimidazole fungicide rated as a possible human carcinogen.

In Ukraine, over 20 carbendazim-based preparative forms of fungicides, predominantly generics, are registered, therefore, oncogenicity study of carbendazim from different manufacturers is of immediate interest.

Objective of the paper is to identify carcinogenicity of 98 % technical carbendazim under conditions of chronic experiment in mice

Methods. A total of 280 male and 280 female CBA mice were included in the study. Carbendazim was intragastrically administered in these animals for 18 months 5 times per week via a gastric tube at the doses of 0, 5, 25 and 75 mg/kg body weight as 0, 0.1, 0.5 and 1.5 % ex tempore prepared a suspension. Dead as well as sacrificed animals according to the experimental schedule were subjected to autopsy. Carcinogenicity was assessed using direct effect parameters — tumour ratio and their latent period.

Results and Discussion. Clinical parameters of the condition of experimental animals, survival and incidence of premalignancy did not differ from those in the control animals. The main cause of death in animals throughout the study were non-specific intercurrent diseases developed with approximately the same rate in the experimental and control group. Tumour incidence (n = 37) in experimental and control groups did not statistically differ and complied with the spontaneous level in CBA mice.

Conclusion. Incidence of tumours, their histological structure, location and latent period in experimental animals on carbendazim at the dose of 5, 25 and 75 mg/kg did not differ from those in the control group. Thus, the experimental study of carbendazim in CBA mice after intragastric administration for 78 weeks did not reveal the carcinogenic potential of the substance.

Key Words: pesticides, carbendazim, carcinogenicity, mice.

Надійшла до редакції 08.09.2019 р.