

ВПЛИВ ПЕСТИЦИДІВ НА ОРГАНІЗМ ВАГІТНИХ І РОЗВИТОК ПЛОДА. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ТОКСИЧНІСТЮ ОРГАНІЗМУ ВАГІТНОЇ ТА ЕМБРІО/ФЕТОТОКСИЧНІСТЮ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Н.О.Корнута, к.біол.н., П.Г.Жмілько, д.біол.н.

Інститут екологієни і токсикології ім.Л.І.Медведя, м.Київ

РЕЗЮМЕ. На репродуктивне здоров'я впливає забруднення навколишнього середовища хімічними сполуками, в тому числі і пестицидами. Пестициди є одними із суттєвих забруднювачів довкілля. Вони широко використовуються у всьому світі. В роботі розглянуто вплив пестицидів на організм вагітних жінок і порушення розвитку плода, включаючи збільшення кількості спонтанних абортів, передчасних пологів, гіпотрофії плода, мертвороджуваності, аномалії плода. Оpubліковані дані з тератології людини і тварин вказують на взаємозв'язок між проявом токсичного ефекту у матері, вродженими аномаліями і мертвороджуваністю. Стандартні токсикологічні дослідження по вивченню впливу хімічних сполук на розвиток плода направлені на ідентифікацію агентів з потенційною можливістю викликати ці негативні ефекти, включаючи рівні доз, які викликають токсичний ефект у вагітних самиць. Представлені науково-методичні підходи вивчення на лабораторних тваринах токсичного ефекту пестицидів на організм вагітних самиць і розвитку плода. В даній роботі була зроблена спроба оцінити взаємозв'язок між проявом токсичного ефекту у вагітних самиць і ембріо/фетотоксичністю в результаті впливу пестицидів.

Ключеві слова: пестициди, вагітні, ембріо/фетотоксичність, взаємозв'язок між токсичним ефектом у вагітних самиць і ембріо/фетотоксичністю

РЕЗЮМЕ. На репродуктивное здоровье влияет загрязнение окружающей среды химическими веществами, в том числе и пестицидами. Пестициды широко используются во всем мире. В работе рассмотрено влияние пестицидов на организм беременных женщин и нарушения развития плода, включая увеличение количества спонтанных абортів, преждевременных родов, гипотрофии плода, мертворождаемости, аномалий плода. Опубликованные данные по тератологии человека и животных, указывают на связь между проявлением токсического эффекта у матери, врожденными аномалиями и мертворождением. Стандартные токсикологические исследования по изучению влияния химических веществ на развитие плода направлены на идентификацию агентов с потенциальной возможностью вызывать эти неблагоприятные эффекты, включая уровни доз, которые вызывают токсический эффект у беременных самок. Представлены научно-методические подходы изучения на лабораторных животных токсического эффекта пестицидов на организм беременных самок и развитие плода. В данной работе предпринята попытка оценить взаимосвязь между токсическим эффектом у беременных самок и эмбрио/фетотоксичностью в результате воздействия пестицидов. **Ключевые слова:** пестициды, беременные, эмбрио/фетотоксичность, взаимосвязь между токсическим эффектом у беременных самок и эмбрио/фетотоксичностью.

SUMMARY. On a reproductive health contamination of environment influences chemical matters, including by pesticides. Pesticides are one of the essential pollution of environmental. Pesticides are chemicals that are widely used all over the world. However, pesticides may pose health risks, particularly to the pregnancy women and fetus to a number of adverse developmental outcomes, including fetal death, intrauterine growth restriction, preterm birth and birth defects. Evaluation of published human and animal teratology data revealed associations between maternal toxicity and congenital malformations and embryo/foetal death. Standart developmental toxicology bioassays are designed to identify chemical agents with the potential to induce adverse effects and include dose levels that induce maternal toxicity. Scientific-methodical approaches of study of toxic effect of pesticides are presented on the organism of pregnant females, embryo or fetuses in an experiment on laboratory animals. The work reported here was undertaken to evaluate the relationship between of maternal toxicity and embryo/foetotoxicity as a result of influence of pesticides.

Key words: pesticides, pregnancy, embryo/foetotoxicity, relationship between of maternal toxicity and embryo/foetotoxicity.

Накопичені епідеміологічні дані свідчать, шкідливі фактори довкілля спричиняють розвиток порушень репродуктивного здоров'я людини [1,2]. Спільна дія на організм комплексу ксенобіотиків створює значне хімічне навантаження на організм і може негативно впливати на будь-якому етапі реалізації репродуктивної функції чоловіків і жінок. Такий вплив 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

ксенобіотиків в різні періоди життя. Ознаки порушення репродуктивної функції (запліднення, виношування, розвиток плода) можуть проявлятися через багато місяців, а іноді й років після дії ксенобіотиків [3]. Враховуючи важливість даної проблеми, сьогодні розвивається новий напрямок у медицині — екологічна репродуктологія. Головною метою вказаного напрямку є екологічний моніторинг шкідливих впливів факторів довкілля, прогнозування ймовірності "поломки" функціональних систем і розробка адекватних заходів профілактики [2].

Особливе занепокоєння викликає погіршення репродуктивного здоров'я жінок, яке проявляється в

зростанні захворюваності серед вагітних, зниженні числа нормальних пологів і збільшенні відхилень розвитку плода. Відомо, що репродуктивна система жінки під час вагітності особливо чутлива до впливу негативних факторів будь-якого походження [4]. Така підвищена чутливість у цей період сприяє забезпеченню захисту ембріонів від факторів зовнішнього середовища, в тому числі й токсичних сполук. Для плода організм матері є тим середовищем, в якому він розвивається. У зв'язку з цим в більшості випадків стан материнського організму відіграє провідну роль в етіології порушень розвитку плода, які призводять до збільшення часто-

ти спадкових захворювань, вроджених вад і аномалій розвитку у новонароджених [3]. Таким чином, можна стверджувати, що від впливу зовнішнього середовища на загальний стан здоров'я матері буде залежати в подальшому здоров'я новонародженого.

Пріоритетними з точки зору масштабності можливих негативних наслідків є хімічні фактори довкілля, під дію яких можуть підпадати великі групи населення. Це в першу чергу — лікарські засоби, харчові домішки, пестициди і сполуки, які мігрують із полімерних матеріалів. Пестициди являються хімічними препаратами, які використовуються для боротьби з різними шкідливими організмами в сільському господарстві, промисловості, медицині, побуті. Особливо широко використовуються пестициди в сільському господарстві. В усьому світі асортимент пестицидних препаратів щорічно збільшується, викликаючи забруднення навколишнього середовища та зміни стану здоров'я населення. Незважаючи на запобіжні санітарно-гігієнічні заходи, спостерігається надходження пестицидів у повітря (атмосферне, робочої зони, житлових приміщень), водойми (відкриті і підземні), ґрунт, а також наявність залишкових кількостей в продуктах харчування, що призводить до попадання їх в організм людини і виникнення захворювань хімічної етіології [5,6]. Слід зазначити, нині завдяки впровадженню високих індустріальних технологій застосування пестицидів у сільському господарстві контакт з пестицидами зменшився, але потенційна небезпека впливу їх зберігається при виконанні робіт по нагляду за посівами культур і на етапах збирання, зберіганні врожаю.

Потенційна небезпека впливу пестицидів на організм вагітних жінок і розвиток плода

При попаданні пестицидів в організм вагітних може відбуватися пошкодження генетичних, нейрогуморальних, імунних, метаболічних та інших механізмів підтримання сталості гомеостазу організму. А це, в свою чергу, призводить до негативних наслідків як для організму самої вагітної, так і негативно впливає на розвиток плода [7-9].

Спостереження за здоров'ям жінок, зайнятих на сільськогоспо-

дарських роботах в умовах інтенсивного використання різних хлор- і фосфорорганічних пестицидів, виявило таку картину: порівняно з контрольними групами жінок, вагітність у них у 3 рази частіше ускладнюється токсикозом, збільшується число спонтанних абортів, частіше відбуваються передчасні пологи, гіпотрофія плода, мертвонароджуваність, аномалії розвитку плода. На це вказують дослідники з різних країн світу [10-14].

Про взаємозв'язок між інтенсивністю застосування пестицидів та ускладненнями вагітності та пологів свідчать дані О.К.Федорович і Л.Ю.Гончарової [15]. 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 інш.) — 27,9%, фетоплацентарна недостатність — 13,3%, спонтанні викидні — 4,9%, передчасні пологи — 4,5%, внутрішньоутробна гіпотрофія плода — 7,5%, мертвонародженість — 4,5%, вроджені вади розвитку — 4,9%. За даними М.Х. Хамідова в узбецьких жінок-бавовнярів, які контактували під час вагітності з гексахлораном, вдвічі частіше спостерігалися спонтанні аборти і мертвонароджуваність, а вади розвитку плодів мали місце у 17 разів частіше, ніж в контрольній групі [16]. Дослідження, проведені Blatter В.М., свідчать про високий фактор ризику народження дітей з *spina bifida* у матерів, які працювали в сільському господарстві і мали професійний контакт з пестицидами (коефіцієнт кореляції 3,4 95% довірчий інтервал 1,3-9,0) [17]. Аналогічні дані були отримані Schwartz D.A. та LoGerfo J.P. 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) у порівнянні з ефектами з мінімальним впливом [18].

Дослідження, які проводились в Краснодарському краї, де інтенсивно використовувались пестициди, у 91,6% жінок під час вагітності в сечі та крові були виявлені хлорорганічні пестициди (α -ГХЦГ, γ -ГХЦГ, ДДТ,

метафос), а також солі важких металів (ртуть, мідь, цинк, свинець) в різних концентраціях [15]. За даними Соггрон М.Л. і співав. у крові вагітних жінок і пупочного канатика методом газової хроматографії/мас-спектрометрії виявлена наявність пропоскура, 3-феноксibenзойної кислоти і 1,1-дихлор-2,2-біс(п-хлорфеніл)-етилена в концентраціях < 0,10 — 0,20 мкг/мл [19]. За даними інших дослідників з Індії [20], Ізраїлю [21], Китаю [22], України [23] в крові вагітних жінок, у яких сталися спонтанні аборти, було виявлено підвищені рівні ДДТ або його метаболіту. Прослідковується взаємозв'язок між концентрацією в крові вагітних ліндану, алдрину і спонтанними абортами [24]. У більшості жінок, які мали професійний контакт з пестицидами, спостерігався розвиток плацентарної недостатності [25]. Розвиток плацентарної недостатності є важливим фактором, який призводить до передчасного переривання вагітності, патології плода і новонародженого. Підтвердженням плацентарної недостатності є зниження синтезу прогестерону, плацентарного лактогену, естрадіолу, структурних і гістохімічних змін у тканинах плаценти. У вагітних також було виявлено зниження імунобіологічної реактивності і сенсибілізацію організму, про що свідчать зменшення концентрації IgM та IgG, Т-лімфоцитів, ЦІК, підвищення рівня IgA, В-лімфоцитів, фосфатаз лейкоцитів, зниження активності СДГ і α -ГФДГ лімфоцитів.

Слід зауважити, що підвищена частота спонтанних абортів, мертвонароджуваності, аномалій розвитку плода мали місце і у жінок, які не мали професійного контакту з пестицидами, але проживали в районах з високим пестицидним навантаженням [26].

Таким чином, негативний вплив пестицидів на вагітну жінку позначається як на стані здоров'я самої жінки, так і на здоров'ї народженої нею дитини. У зв'язку з цим досить актуальною є проблема встановлення взаємозв'язку між організмом вагітної і ембріо/фетотоксичністю як наслідок впливу пестицидів. Головним джерелом інформації про можливі шкідливі ефекти пестицидів є результати, отримані в експериментах на лабораторних тваринах [27].

Методичні підходи до вивчення впливу пестицидів на організм вагітних тварин, дослідження ембріотоксичності та тератогенної активності

До пестицидів, що знаходяться в навколишньому середовищі, ставляться певні вимоги, виконання яких забезпечували б найефективніше їхнє використання і найменшу шкоду для людини, корисних тварин і рослин. Пестициди перед застосуванням обов'язково проходять токсиколого-гігієнічну оцінку, піддається досить ретельному дослідженню їхня поведінка в довкіллі, розробляються гігієнічні нормативи та рекомендації щодо безпечної їх використання [28]. Обов'язковою складовою токсиколого-гігієнічних досліджень пестицидів є встановлення їх впливу на організм вагітних тварин, дослідження ембріотоксичності та тератогенної активності. Оцінка ризику хімічних речовин для репродуктивної функції людини відбувається у два етапи досліджень [29]:

1. Дослідження, спрямовані на якісну оцінку індукованих порушень у вагітних тварин і розвитку плода з метою визначення імовірності виникнення та можливого спектру патології.
2. Кількісне визначення або прогнозування дозозалежного ефекту як основи рекомендованих безпечних рівнів впливу.

Як правило, за основу приймаються результати досліджень на лабораторних тваринах, які надають можливість обґрунтування безпечного застосування пестициду на стадії попереджувального санітарного нагляду.

Основним принципом другого етапу досліджень є кількісна оцінка залежності "доза-ефект" та екстраполяція даних на людей, які піддаються дії хімічних речовин у низьких дозах у реальних умовах.

Критерії пошкоджуючої дії пестицидів під час вагітності

Критеріями пошкоджуючої дії пестицидів під час вагітності є: прояв токсичної дії на вагітний організм, ембріотоксичність, фетотоксичність, тератогенність [30].

Критеріями прояву токсичного ефекту у вагітної самиці є зниження споживання корму і води, зниження приросту маси тіла в період введення речовини, що досліджується,

клінічні симптоми інтоксикації, зміни морфометричних та макроскопічних показників внутрішніх органів у вагітних самиць, зміни біохімічних показників сироватки крові та інші.

Ембріотоксичні властивості препарату характеризуються загибеллю ембріонів (ранні/пізні післяімплантаційні втрати).

Критерієм прояву фетотоксичності є зниження маси тіла і краніокаудального розміру плода, порушення розвитку плода, які не мають характеру аномалій, наявність мертвого плода. Крайнім проявом фетотоксичності є тератогенний ефект, наявність аномалій розвитку плода (зовнішніх, вісцеральних, скелетних).

У дослідженнях щодо вивчення прояву токсичного ефекту пестицидів на вагітний організм лабораторних тварин і його вплив на розвиток плода, використовується, як правило, три рівня доз (найвищий, середній, найнижчий) в період з 6-15 день вагітності (період органогенезу). Найвища доза повинна бути токсичною для вагітної самиці. Вибір високої токсичної дози для самиці пояснюється необхідністю з'ясувати максимальний прояв пошкоджуючого потенціалу досліджуваного пестициду для встановлення шкідливих ефектів на ембріон або плід. Встановлення таких негативних ефектів потрібно як відправна точка, аби сконцентрувати увагу на результатах щодо більш низьких доз. Якщо статистично достовірні зміни специфічного шкідливого ефекту знаходяться в групі з високою дозою, біологічна значимість його менша і, ймовірніше за все, ефект буде статистично недостовірним в нижчій дозі. Речовина вважається токсичною для розвитку плода, якщо має місце одна або більше різновидностей ембріо/фетотоксичності. Проте, щоб бути класифікованим і визнаним шкідливим (специфічним), ефект за яким спостерігаємо, повинен бути результатом впливу даної речовини, а не вторинним (неспецифічним) проявом токсичності організму вагітної самиці.

Тому у відповідності до вимог OECD 414 для досліджень щодо вивчення прояву токсичного ефекту пестицидів на вагітний організм лабораторних тварин і впливу на розвиток плода обов'язково встановлю-

ються два показники: величина рівня, при якому немає шкідливого ефекту для вагітної самиці (*no-observed-effect-level* — NOEL для вагітної самиці) і величина рівня, при якому немає шкідливого ефекту для розвитку плода (NOEL для розвитку плода) [29].

Зв'язок між проявом токсичного ефекту у вагітної самиці і токсичним впливом на розвиток плода

Дослідження зв'язку між проявом токсичного впливу пестицидів у вагітної самиці і токсичним впливом на плід є основою для пояснення природи процесів порушень розвитку плода. Є декілька варіантів такого взаємозв'язку:

1. Пестицид викликає токсичний ефект у вагітної самиці, але при цьому ембріо/фетотоксичність відсутня: тобто пестицид не викликає порушень розвитку ембріону/ плода. Рівень дози пестициду, при якому не відмічається шкідливий ефект для вагітної самиці, нижче від рівня дози, при якому не відмічається шкідливий ефект для розвитку плода (NOEL для вагітної самиці < NOEL для розвитку плода).
2. Ембріо/фетотоксичність пестициду спостерігається при відсутності токсичного ефекту у вагітної самиці: досліджувана речовина викликає порушення розвитку ембріона/плода внаслідок специфічних фізико-хімічних властивостей хімічної сполуки. NOEL для вагітної самиці > NOEL для розвитку плода. Ембріо/фетотоксичність може бути представлена: смертю ембріона/плода; затримкою розвитку плода (зниження маси тіла плода, зменшення краніо-каудальних розмірів плода); структурними вадами (аномалії розвитку плода — зовнішні, вісцеральні, скелетні) або функціональними порушеннями розвитку плода, так званий післянатальний тератогенез.

Післянатальний тератогенез характеризується порушенням розвитку різних систем (біохімічного гомеостазу, імунної, ендокринної, нервової, репродуктивної). В період розвитку новонародженого/дитини це призводить до відставання в рості, відхилення у формуванні умовних рефлексів, поведінкових реакцій, росту нервово-психічних

розладів та легких форм інтелектуальної неповноцінності, неповноцінності або пригнічення репродуктивної функції [31].

У країнах ЄС, якщо пестицид проявляє ембріо/фетотоксичність/тератогенність, його класифікують як речовину, що здатна викликати специфічні ефекти. Для таких речовин, у відповідності із затвердженою Директивою 67/548/ЕСС, на товарній етикетці робиться позначка "потенційно небезпечний для розвитку плода" [32].

3. Токсичний ефект у вагітної самиці і ембріо/фетотоксичність спостерігається на одному рівні дози: NOEL для вагітної самиці = NOEL для розвитку плода. Це найскладніший випадок, оскільки спеціалісту необхідно дати відповіді на питання: як оцінювати шкідливі ефекти для розвитку ембріону/плоду, які проявляються на рівні доз токсичних для організму вагітної самиці? Коли необхідно їх оцінювати як унікальну і вибірково (специфічну) ознаку токсичного впливу на плід, а коли це прояв неспецифічних змін?

У деяких випадках ембріо/фетотоксичність пов'язана з токсичним ефектом у вагітної самиці. Токсичний ефект у вагітної самиці може проявлятися зниженням споживання корму і води, зниженням приросту маси тіла в період введення речовини, що досліджується, проявом клінічних змін (наявність блювоти, слюноотечії, крововиливів, підвищеної частоти дихання, зміна температури тіла, кров'янисті виділення з піхви, підвищена частота сечовипускання і дефікації, зміна кольору сечі і калу), зміною морфометричних та макроскопічних показників внутрішніх органів у вагітних самиць під час розтину; зміною біохімічних показників сировотки крові (загальний білок, АЛТ, АСТ, лужна фосфатаза, холестерин, тимолова проба), зміною стану плаценти (органометричні, макроскопічні, загальногістологічні). Вказані прояви токсичного ефекту є результатом порушення материнського гомеостазу, який може призводити до ембріолетальності (післяімплантаційна загибель ембріонів), фетотоксичності (порушення розвитку плода — зниження маси тіла і краніо-каудального

розміру плода, порушення розвитку плода, які не носять характеру аномалій) і навіть тератогенного ефекту. Найчастіше з токсичністю організму вагітної поєднувались такі порушення розвитку плодів, як екзенцефалія, злиття або роздвоєння ребер, злиття дуг хребців у грудному та поперековому відділах, аномалії розвитку груднини. Подібні порушення розвитку плодів не спостерігались або були нечастими у разі відсутності проявів токсичності у вагітних самиць. Ряд авторів відзначають позитивну кореляцію між ступенем токсичності препарату для організму вагітної та числом порушень розвитку плодів і припускають, що наявність токсичності у вагітних може відігравати суттєву роль в етіології порушень розвитку плодів [11, 27]. У такому випадку вплив пестициду на розвиток плода є результатом прояву токсичності організму вагітної самиці, тобто цей ефект вторинний (неспецифічний). Неспецифічні ефекти можуть бути викликані практично будь-якою речовиною, якщо доза речовини досить висока і спостерігається токсичний ефект у вагітної самиці.

Якщо ембріо/фетотоксичність є наслідком прямого впливу даного пестициду, ефекти розглядаються незалежно від токсичного ефекту у вагітної самиці. Але, щоб зробити такий висновок, спеціалісту необхідно ретельно розглянути цілий набір додаткових даних: паралельний контроль (розбіжність досліджуваного параметра порівняно з контрольними значеннями); історичний контроль (перевірка отриманих даних історичного контролю в тій же лабораторії, на тій же лінії тварин, і недавнього періоду); кількість, походження і біологічну значимість порушень розвитку ембріона/плода; частоту випадків відносно довготривалості прояву токсичності організму вагітної самиці; провести оцінку взаємозв'язку "доза-ефект". Якщо аналіз всіх даних свідчить про прямий ембріон/фетотоксичний ефект, пестицид повинен бути класифікований як речовина, що викликає специфічний ефект на розвиток плода. Після того, як встановлено, що пестицид проявляє специфічний ефект на розвиток плода, цей факт обов'язково повинен враховуватися при розрахунку допустимої добової

дози з використанням більш високих значень коефіцієнта запасу. Використання високих коефіцієнтів запасу в цих випадках обумовлено тим, що неможливо точно охарактеризувати синергічні або антагоністичні фактори, які можуть відбуватися при комплексній та комбінованій дії хімічних сполук в організмі вагітної жінки в умовах довкілля.

У результаті копіткого, багаторічного аналізу результатів експериментальних досліджень по вивченню прояву токсичного ефекту хімічних речовин, в тому числі і пестицидів, на вагітний організм лабораторних тварин та їх впливу на розвиток плода, а також результатів епідеміологічних досліджень, були створені списки хімічних речовин потенційно небезпечних для розвитку плода. Зокрема, це списки ЕРА (агенції по захисту довкілля) штату Каліфорнії і PAN Pesticides Database (міжнародної мережі бази даних хімічних сполук). До хімічних речовин, які викликають порушення розвитку плода, відносяться діоксини, поліхлоровані біфеніли, деякі пестициди (окремі представники хлорорганічних, ртутьорганічних, фосфорорганічних, тіодитіокарбаматних сполук, похідних моно- і динітрофенолу та інш.). Такий список хімічних речовин потенційно небезпечних для розвитку плода необхідно створити і затвердити у законодавчому порядку в Україні. Це могло б сприяти суворішому санітарно-гігієнічному контролю за їх використанням (у випадках, коли без них не можна обійтись), контролю за їх поводженням в навколишньому середовищі, проведенням соціально-гігієнічного моніторингу їхнього впливу на стан репродуктивного здоров'я населення.

Таким чином, виходячи з наведених даних літератури можна зробити висновок, що визначення потенційної небезпеки пестицидів для організму вагітних жінок і розвитку плода є надзвичайно складним і багатостадійним процесом, а саме:

- визначення характеру токсичної дії пестицидів на вагітних самиць і розвиток плода в умовах експерименту на лабораторних тваринах;
- визначення проявів аномалій і вад розвитку плода;
- визначення залежності "доза-

эффект" і встановлення рівня, при якому не відмічається шкідливий ефект;
- екстраполяція отриманих даних на людину.

Успішне вирішення цих питань спрямоване на досягнення головної мети — оцінки ризику шкідливої дії пестицидів на репродуктивне здоров'я населення, можливості уп-

равління цим ризиком і запобігання росту народження дітей з аномаліями розвитку, пов'язаних з впливом хімічних факторів навколишнього середовища.

ЛІТЕРАТУРА

1. Димитриев Д.А. Проблемы оценки окружающей среды на репродуктивное здоровье / Д.А. Димитриев // Гиг. и сан. — 1997. — №5. — С.52-54.
2. Лепьошкіна Т.Р. Навколишнє середовище і репродуктивне здоров'я / Т.Р.Лепьошкіна //Довкілля та здоров'я. — 2004. — №1. — С.76-80.
3. Wigle D.T. Epidemiologic evidence of relationships between reproductive and child health outcomes and environmental chemical contaminants / DT Wigle, TE Arbuckle, MC Tuner // J Toxicol Environ Health B Crit Rev. — 2008, Vol.11. — №5-6. — P.373-417.
4. Линева О.И. Экологические аспекты репродуктивного здоровья женщин / О.И. Линева, М.Ю.Засыпкин //Мед.труда и пром.экология. — 1999. — №3. — С.43-45.
5. Safe use of pesticides. WHO Technical report series. — Geneva, WHO. — 1991, Vol.813. — 179 p.
6. Черных А.М. Угроза здоровью человека при использовании пестицидов / А.М. Черных // Гиг. и сан.. — 2003. — №5. — С.25-29.
7. Подольский В.В. Особенности состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста — жительниц сельскохозяйственного региона / В.В.Подольский, В.В.Тетерин, В.Л. Дронова // Здоровье женщин. — 2005. — №1. — С.178-183.
8. Сонатина К.Г. Влияние пестицидов на репродуктивную функцию и потомство / К.Г.Сонатина, В.Е. Шелоханова — Вильнюс.: Мокслас, 1979. — 99 с.
9. Стрижова Н.В. Влияние ксенобиотиков на беременность / Н.В.Стрижова, Л.Л. Машаева // Акуш. и гинеколог. — 1996. — №3. — С. 20-23.
10. Иванов В.П. Практика использования инсектицидов и акарицидов в сельскохозяйственном производстве Курской области и их вклад в формирование врожденных пороков развития / В.П. Иванов, В.А. Королев, М.И. Черноусов // Здоровье населения и среда обитания. — 2005. — №9. — С.9-12.
11. Iyer P. Characterization of maternal influence on teratogenicity: an assessment of developmental toxicity studies for the herbicide cyanazine. / P.Iyer, D. Gammon, J. Gee, K.Pfeifer // Regulatory Toxicology and Pharmacology. — 1999, Vol.29. — P. 88-95.
12. The epidemiologic study of birth defects and pesticides // JSTOR: Epidemiology. — 2001. — Vol.12, №2. — P.145-146.
13. Garcia A.M. Occupational exposure to pesticides and congenital malformations: a review of mechanisms, methods and results / A.M. Garcia // Am. J. Ind. Med. — 1998. — Vol.33. — P.232-240.
14. Eskenazi B. Association of in utero organophosphate pesticide exposure and fetal growth and length of gestation in an agricultural population / B. Eskenazi // Environ. Health Perspect. — 2004. — Vol.112. — P.1116-1124.
15. Федорович О.К. Пестициды и здоровье / О.К.Федорович, Л.Ю.Гончарова — Краснодар, 1989. — 121 с.
16. Хамидов М.С. Детородная функция, исход беременности и родов у женщин, занятых выращиванием и возделыванием хлопчатника. Автореф.дисс.докт.мед.наук. — СПб. 1986. — 36 с.
17. Blatter В.М. Maternal occupational exposure during pregnancy and the risk of spina bifida / В.М.Blatter, N.Roeleveld, G.A.Zielhuis, [et.all] // Occup Environ Med. — 1996, Vol.53. — P.80-86.
18. Schwartz D.A. Congenital limb reduction defects in agricultural setting / D.A.Schwartz, J.P.LoGerfo //Am.J.Public.Health. — 1988, Vol.78, №6. — P.654-659.
19. Corrion M.L. Detection of prenatal exposure to several classes of environmental toxicants and their metabolites by gas chromatography-mass spectrometry in maternal and umbilical cord blood / M.L.Corrion, E.M.Ostrea, D.M.Bielawski // Chromatogr. B. — 2005. — Vol.822, № 1-2. — P.221-229.
20. Rita P. Monitoring of workers occupationally exposed to pesticides in grape gardens of Andhra Pradesh // Environ.Res. — 1987. — Vol.44. — P1-5.
21. Bercovici E.T. Maternal level of DDT metabolit DDE in relation to fetal loss in previous pregnancies / E.T.Bercovici, P.L. Matthew, M.A.Klebanoff //Environ.Res. — 2005. — Vol.97, №2. — P.127-133.
22. Korrick S.A. Association of DDT with spontaneous abortion: a case-control study / S.A. Korrick, C.Chen, A.J.Damokosh //Ann Epidemiol. — 2001. — №11. — P.491-496.
23. Мазорчук Б.Ф. Определение хлорорганических пестицидов в крови беременных женщин и эмбрионов после аборта / Б.Ф.Мазорчук, О.С.Жукова, С.Г.Мазорчук, В.С. Федорченко //Педиатрия, акушерство и гинекология. — 1974. — №4. — С.159-161.
24. Saxena M.C. Organochlorine pesticides in specimens from women undergoing spontaneous abortion, premature of full-term delivery / M.C.Saxena, M.K.Siddique, A.K. Bhargava, T.D.Seth //Toxicology. — 1980,Vol.17. — P.323-331.
25. Абдурахманов М.К. Влияние профессионального контакта с пестицидами на функцию фето-плацентарной системы / М.К.Абдурахманов, Н.И.Каспарова, Ф.М. Абдурахманов //Акушерство и гинекология. — 1993. — №1. — С.46-49.
26. Kristensen P. Gestational age, birth weight, and perinatal death among births to Norwegian farmers, 1967-1991 / P.Kristensen, L.M.Irgens, A.Andersen //Am.J.Epidemiol. — 1997, Vol.146. — P.329-338.
27. Khera K.S. Maternal toxicity in humans and animals: Effects on fetal development and criteria for detection /K.S.Khera // Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis. — 1987. — Vol.7. — P. 287-295.
28. Проданчук Н.Г. К обоснованности использования концепции ПДК вредных химических веществ при осуществлении государственного санитарно-эпидемиологического надзора за качеством окружающей среды и пищевых продуктов / Н.Г.Проданчук, В.Д.Чмиль // Совр.проблемы токсикологии. — 2006. — №4. — С.4-12.
29. OECD Guidelines for Testing of Chemicals; Guideline 414: Prenatal Development Toxicity Study — Paris; January 22, 2001.
30. Корнута Н.О. Методичні підходи до оцінки прояву токсичного ефекту пестицидів на вагітні самиці і розвиток плода лабораторних тварин /Н.О.Корнута // Совр.проблемы токсикологии. — 2009. — №1. — С.30-31.
31. Jurewicz J. Prenatal and childhood exposure to pesticides and neurobehavioral development: review of epidemiological studies /J.Jurewicz, W.Hanke //Int.J.Occup.Environ.Med.Health. — 2008, Vol.21, №2. — P.121-132.
32. Directive 67/548/ECC, general classification and labeling requirements for dangerous substances and preparations. Annex VI. Official Journal of the European Communities L 225/287, 2001.

Надійшла до редакції 16.06.2010