

# КУМУЛЯТИВНІ ВЛАСТИВОСТІ ТА ХАРАКТЕР ТОКСИКОДИНАМІКИ СУМІШЕЙ ПЕСТИЦИДІВ, ЩО ЗАСТОСОВУЮТЬСЯ В ОВОЧІВНИЦТВІ

I.M. Пельо, к. мед. н., В.Г. Бардов, д. мед. н. член-кор. НАН і НАМН України,  
С.Т. Омельчук, д. мед. н., Л.М. Сасінович, д. мед. н.

Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, м. Київ

**РЕЗЮМЕ.** В результаті дослідження з використанням токсикологічних, гематологічних, біохімічних і патологоморфологічних методів восьми бакових сумішей пестицидів виявлена анемізуюча дія сумішей, що вміщують Квадрис, і стимулюючий еритропоез ефект сумішей, до складу яких входить Актеллік. Чотири суміші порушували прооксидантно-антиоксидантну рівновагу. Провідними агентами розбалансування цієї системи були Хлорокис міді та Актеллік.

Відмічена також гепатотоксична (Квадрис + Хлорокис міді; Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон; Квадрис + Актеллік), нефротоксична і кардіотоксична дія (Квадрис + Хлорокис міді; Квадрис + Карате Зеон; Квадрис + Актара; Топаз + Ридоміл Голд МЦ).

Ключові слова: суміші пестицидів, кумулятивні властивості, гемо токсичність, гепатотоксичність, нефротоксичність, кардіотоксичність.

**РЕЗЮМЕ.** В результате исследования с использованием токсикологических, гематологических, биохимических и патологоморфологических методов восьми баковых смесей пестицидов установлено анемизирующее действие смесей, содержащих Квадрис, и стимулирующее эритропоез действие смесей, в состав которых входит Актеллик. Четыре смеси нарушали прооксидантно-антиоксидантное равновесие, в основном, за счет присутствия Хлорокиси меди и Актеллика.

Отмечено также гепатотоксическое (Квадрис + Хлорокиси меди; Ридомил Голд МЦ + Карате Зеон; Квадрис + Актеллик), нефротоксическое и кардиотоксическое действие (Квадрис + Хлорокис міді; Квадрис + Карате Зеон; Квадрис + Актара; Топаз + Ридоміл Голд МЦ).

Ключевые слова: смеси пестицидов, кумулятивные свойства, гемотоксичность, гепатотоксичность, нефротоксичность, кардиотоксичность.

**SUMMARY.** It was ascertained as a result of eight tank pesticides' blends research using toxicological, hematologic, biochemical and pathologic methods that blends, which contain Quadris have anemic effect, and blends, which contain Actellic, have stimulating erythropoietic effect.

Four blends affect pro-oxidant — anti-oxidant balance, mainly due to the presence of copper oxychloride and Actellic.

It was also noted hepatotoxic (Quadris+Copper oxychloride; Rydomyl Gold MC+Karate Zeon; Quadris+Actellic), nephrotoxic and cardiotoxic (Quadris+Copper oxychloride; Quadris+Karate Zeon; Quadris+Actara; Topaz+Rydomyl Gold MC) actions.

Key words: pesticides' blends, cumulative properties, hemotoxicity, hepatotoxicity, nephrotoxicity, cardiotoxicity.

Останнім часом у сільськогосподарському виробництві, зокрема в овочівництві, застосовується ряд комбінованих препаратів та сумішей пестицидних формуляцій різного цільового призначення (інсектицидів, фунгіцидів, гербіцидів). Це зумовлено розвитком резистентності шкочинних агентів до окремих пестицидів, що призводить до підвищення норм їх витрати і відповідно до збільшення пестицидного навантаження на людину та навколишнє середовище.

Згідно з чинним законодавством, комбіновані препарати впроваджуються у практику лише після їх токсиколого-гігієнічної оцінки, обсяг і характер дослідження якої чітко визначені. Суміші ж пестицидних препаратів використовуються без попереднього вивчення, хоча їх потенційна небезпека в ряді випадків більша ніж комбінованих препаратів. Якщо комбіновані препарати вміщують декілька (зазвичай 2-3) діючих речовин і необхідні складові формуляції, то до складу сумішей входять готові препаративні форми зі своїми діючими речовинами і допоміжними компо-

нентами, які самі по собі можуть бути токсичними, здатними подразнювати шкіру та слизові оболонки, чинити сенсibilізуючу дію. За таких умов зростає вірогідність комбінованої дії сумішей. Викладене свідчить про необхідність токсикологічного вивчення сумішей в обсязі, який визначений для комбінованих препаратів. Окрім того, за аналогією з комбінованими препаратами, необхідні також гігієнічні рекомендації щодо санітарного нагляду за застосуванням сумішей у сільському господарстві.

Токсикологічна оцінка сумішей ускладнена, оскільки їх компоненти можуть змінюватися. В останні декілька років застосовуються суміші стабільного складу. Нами раніше [1] було проведено дослідження в обсязі первинної токсикологічної оцінки 15 таких сумішей, розроблених фірмою "Сингента" (Швейцарія) [2], що застосовуються в овочівництві. Результати їх вивчення (токсичність при пероральному та кризьшкірному надходженні в організм, подразнююча та сенсibilізуюча дія) дозволили встановити клас небезпечності сумішей у відповідності до [3].

Суміші, найбільш потенційно небезпечні за одержаними результатами, відібрані нами для подальшого дослідження.

**Мета роботи.** Вивчення кумулятивних властивостей і характеру токсикодинаміки сумішей пестицидів за умов субхронічної дії.

**Матеріали та методи дослідження**  
Вивченню піддавали рекомендовані фірмою "Сингента" суміші пестицидів з визначеним стабільним складом, які реально застосовуються в овочівництві з урахуванням їх біологічної активності за цільовим призначенням та фітотоксичністю (табл.1).

За параметрами гострої токсичності при надходженні в організм через шлунково-кишковий тракт і шкіру, вираженістю подразнюючої та сенсibilізуючої дії у відповідності до [3] суміші № 1, № 2 і № 8 є небезпечними (II клас небезпечності), решта сумішей — помірно небезпечними (III клас небезпечності).

Кумулятивні властивості вивчали на щурах при щоденному, впродовж 90 днів, введенні сумішей у шлунок в дозах, що становили

## Досліджувані суміші та їх діючі речовини

№ суміші	Компоненти, їх співвідношення	Діючі речовини	Цільове призначення
1.	Квадріс 250 SC, к.с. Хлорокисид міді, з.п. 1:4	<i>Азоксистробін</i> : метил(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксиакрилат <i>Хлорокисид міді</i> : диміді хлорид тригідрооксид	Фунгіцид Фунгіцид
2.	Квадріс 250 SC, к.с. Карате Зеон 050 CS, мк.с. 6:1	<i>Азоксистробін</i> : метил(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксиакрилат <i>Лямбда-цигалотрин</i> : рацемічна суміш (S)- $\alpha$ -ціано-3-феноксибензил(Z)-(1R,3R)-3-(2-хлор-3,3,3-трифторпропеніл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилату та (R)- $\alpha$ -ціано-3-феноксибензил(Z)-(1S,3S)-3-(2-хлор-3,3,3-трифторпропеніл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилату	Фунгіцид Інсектицид
3.	Квадріс 250 SC, к.с. Актара 25 WG, в.г. 6:1	<i>Азоксистробін</i> : метил(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксиакрилат <i>Тіаметоксам</i> : 3-(2-хлортіазол-5-іл-метил)-5метил[1,3,5]оксадіазинон-4-іліден-N-нітроамін	Фунгіцид Інсектицид
4.	Квадріс 250 SC, к.с. Актеллік 500 EC, к.с. 6:15	<i>Азоксистробін</i> : метил(Е)-2-{2-[6-(2-ціанофенокси)піримідин-4-ілокси]феніл}-3-метоксиакрилат <i>Піріміфос-метил</i> : 0-2діетиламіно-6-метилпіримідин-4-іл	Фунгіцид Інсектицид
5.	Актеллік 500 EC, к.с. Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г. 17:10	<i>Піріміфос-метил</i> : 0-2діетиламіно-6-метилпіримідин-4-іл <i>Металаксил-М</i> : метил-N-(метоксацетил) -N-(2,6-ксиліл)-D-аланінат-(R)-ізомер металаксилу <i>Манкоцеб</i> : полімерна комплексна сіль етилен-біс-дитіокарбаматів цинку (2,5%) і марганцю (20%)	Інсектицид Фунгіцид
6.	Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г. Топаз 100 EC 12:1	<i>Металаксил-М</i> : метил-N-(метоксацетил) -N-(2,6-ксиліл)-D-аланінат-(R)-ізомер металаксилу <i>Манкоцеб</i> : полімерна комплексна сіль етилен-біс-дитіокарбаматів цинку (2,5%) і марганцю (20%) <i>Пенконазол</i> : 1-(2,4-дихлор- $\beta$ -пропілфенетин)-1Н-1,2,4-тріазол	Фунгіцид Фунгіцид
7.	Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г. Карате Зеон 050 CS, мк.с. 25:1	<i>Металаксил-М</i> : метил-N-(метоксацетил) -N-(2,6-ксиліл)-D-аланінат-(R)-ізомер металаксилу <i>Манкоцеб</i> : полімерна комплексна сіль етилен-біс-дитіокарбаматів цинку (2,5%) і марганцю (20%) <i>Лямбда-цигалотрин</i> : рацемічна суміш (S)- $\alpha$ -ціано-3-феноксибензил(Z)-(1R,3R)-3-(2-хлор-3,3,3-трифторпропеніл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилату та (R)- $\alpha$ -ціано-3-феноксибензил(Z)-(1S,3S)-3-(2-хлор-3,3,3-трифторпропеніл)-2,2-диметилциклопропанкарбоксилату	Фунгіцид Інсектицид
8.	Актеллік 500 EC, к.с. Топаз 100 EC, к.с. Фюзілад Форте 150 EC, к.с. 1:10:10	<i>Піріміфос-метил</i> : 0-2діетиламіно-6-метилпіримідин-4-іл <i>Пенконазол</i> : 1-(2,4-дихлор- $\beta$ -пропілфенетин)-1Н-1,2,4-тріазол <i>Флуазифон-н-бутил</i> : бутил (R)-2-[4-[[5-(трифлуорометил)-2-піридиніл]окси]фенокси]пропаноат	Інсектицид Фунгіцид Гербіцид

1/20 частину ЛД<sub>50</sub>, а при її відсутності — від максимальної дози, що досліджувалась. Такий підхід до вивчення кумулятивних властивостей відповідає вимогам, прийнятим в нашій країні [4, 5], а також не суперечить принципам "доброї лабораторної практики" [6]. Оцінку кумулятивних властивостей здійснювали за критерієм "загибель тварин", а також за функціональними змінами в організмі [4, 5]. В процесі експерименту звертали увагу на поведінку тварин, реєстрували в динаміці масу

тіла, досліджували показники, які відображали б стан основних функцій організму і були інформативними за дії індивідуальних компонентів сумішей.

Наприкінці експерименту визначали абсолютну та відносну масу органів, проводили їх макроскопічне і мікроскопічне дослідження.

Експерименти здійснювали у відповідності до [4, 7].

Гематологічні дослідження виконували з використанням уніфікованих клініко-лабораторних методів

[8-11]. Концентрацію гемоглобіну визначали ціанметгемоглобіновим методом на спектрофотометрі СФ-26, кількість еритроцитів і лейкоцитів підраховували в камері Горяєва, ретикулоцитів — після суправітального пофарбування діаманткрезиловим синім, число тромбоцитів — у мазку крові за методом Фоніо, лейкограму — після пофарбування по Романовському Гімзе [8].

Раннім і чутливим методом діагностики пошкоджуючої дії пестицидів є визначення балансу між

інтенсивністю вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантної системи (АОС). В звичайних умовах в організмі підтримується динамічна рівновага, порушення якої, зокрема надмірна активація ПОЛ, призводить до виснаження АОС, що зумовлює пошкодження клітинних мембран, впливає на генетичний апарат [12], чинить гепатотоксичну дію.

Інтенсивність ПОЛ оцінювали за рівнем вторинних продуктів ліпопероксидації в гомогенатах печінки, які визначали спектрофотометричним методом при спонтанній неіндукованій ліпопероксидації за інтенсивністю спонтанного накопичення низькомолекулярних його продуктів, що реагують з тіобарбітуровою кислотою — ТБК-активних продуктів у тканині печінки [13, 14]. У печінці також визначали активність індукованого ферментативнозалежного ліпопероксидації (НАДФН — залежного при використанні у ролі прооксиданту систем НАДФН та сульфату заліза (II).

Оцінку антиоксидантної активності плазми крові щурів здійснювали з використанням жовточних ліпопротеїдів [15], а також за результатами визначення активності каталази [16] і пероксидази [17] та рівня сульфгідрильних груп [18].

Стан організму щурів, в першу чергу печінки — органа, в якому відбувається метаболізм і детоксикація ксенобіотиків, а також інших органів та систем оцінювали за результатами дослідження ряду біохімічних і патологоморфологічних показників.

Визначали активність ферментів: аланін- та аспартатаміно-трансферази, відповідно АЛТ (К.Ф.2.6.1.2.) та АСТ (К.Ф.2.3.1.1.), лужної фосфатази — ЛФ (К.Ф.3.1.3.1.), холінестерази — ХЕ (К.Ф.3.1.1.3.).

АЛТ і АСТ каталізують процеси переамінування в організмі. Ферменти знаходяться у цитоплазмі гепатоцитів, не зв'язані зі структурними елементами клітини, мають відносно невелику молекулу, у зв'язку з чим при незначному порушенні мембран гепатоцитів проникають у плазму крові. Здебільшого це стосується АЛТ, активність АСТ в першу чергу підвищується при порушенні у міокарді.

Активність цих ферментів визначали за методом [19].

ЛФ — фермент, що відщеплює неорганічні фосфати від органічних фосфорних ефірів, належить до неспецифічних ферментів, які відображають функціональну здатність печінки та інших органів. Активність ЛФ визначали за методом [20].

ХЕ — білок, зв'язаний з альбуміновою фракцією, що синтезується в печінці і розщеплює жири холіну. Порушення активності цього ферменту відображає функціональний стан печінки, за винятком отруєння фосфорорганічними сполуками, для яких пригнічення активності ХЕ є специфічною дією. Одночасне пригнічення активності ХЕ та зменшення вмісту протеїнів (в першу чергу альбумінів), зазвичай, свідчить про пригнічення протеїнсинтетичної функції печінки. Активність ХЕ визначали за методом [21].

Досліджували також рівень глюкози, загального білка, сечовини, холестерину, білірубину — показники, що характеризують стан печінки та інших органів і систем.

Стан глікогенної функції печінки ґрунтується на її здатності синтезувати з глюкози глікоген та розщеплювати його за необхідності з утворенням глюкози. Процеси синтезу та розпаду глікогену, крім печінки, регулюються центральною нервовою системою, підшлунковою залозою, гормонами гіпофіза, наднирників. Стан вуглеводного обміну оцінювали за вмістом глюкози у сироватці крові, яку визначали за методом [22].

Як показник стану обміну протеїнів досліджували вміст загального білка у сироватці крові за методом [23].

Кінцевим продуктом обміну протеїнів є сечовина, вміст якої у сироватці крові визначали за методом [22].

Обмін вуглеводів і протеїнів тісно пов'язаний з обміном ліпідів. Одним з основних ліпідних компонентів є холестерин, синтез і розпад якого відбувається у печінці. Визначення концентрації холестерину у сироватці крові здійснювали за методом [24].

Концентрацію загального білірубину визначали за методом [22].

Про стан процесів детоксикації у печінці робили висновок за рівнем сульфгідрильних груп [18] та за ак-

тивністю деметилювання амідопірини [25].

Для патологоморфологічного дослідження органи щурів фіксували у 100% формаліні, після стандартної обробки заливали віск-парафіном. Зрізи товщиною 7 мкм фарбували гематоксилином і еозином та за методом Ван Гізона.

Одержані результати піддавали статистичній обробці методом варіаційної статистики [26].

#### **Результати та їх обговорення**

Всі щурі, які одержували впродовж 90 днів суміші пестицидних препаратів, залишились живими, що свідчить про відсутність кумуляції при оцінці за критерієм "загибель тварин" [4].

Загальний вигляд, поведінка тварин, які одержували суміші: Квадріс + Актара; Квадріс + Актеллік; Ридоміл Голд МЦ + Актеллік; Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте, суттєво не відрізнялися від щурів контрольної групи.

Тварини, що піддавались дії сумішей: Квадріс + Хлорокис міді; Квадріс + Карате Зеон; Ридоміл Голд МЦ + Топаз та Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон, були загальмовані, малорухливі, зі скуйовдженою тьмяною шерстю. Особливо це було характерним для щурів, які одержували останню суміш.

Приріст маси тіла щурів всіх піддослідних груп у порівнянні з контрольними був зниженим (рис. 1). Особливо значущим цей ефект був у тварин, що одержували суміші № 7, № 6 та № 1, а самок також № 2. У щурів, яким давали суміші № 6 та № 7 (самки), маса тіла була меншою ніж вихідна. Приріст маси тіла був меншим у самок, за винятком тварин, що підлягали дії суміші № 7, коли у самців наприкінці експерименту маса тіла була також меншою, ніж на початку.

Порівняльний аналіз результатів гематологічних досліджень показав, що найістотніші зміни були зареєстровані у тварин, які отримували суміші, з Квадрісом і Актелліком. За дії сумішей, до складу яких входив Квадріс, а також сумішей, що містили Актеллік, переважно змінювались показники червоної крові. Дія цих груп сумішей була протилежна — в першому випадку спостерігався анемізуючий ефект, у другому — стимулювання еритропозу (табл. 2 і 3).

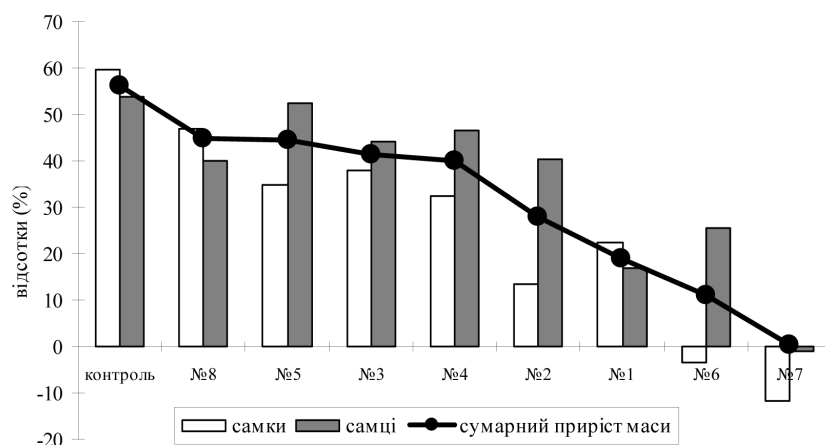


Рис. 1. Приріст маси тіла (у %) щурів, самців і самок, що одержували впродовж 90 днів суміші пестицидів (дані наведені в порядку зменшення приросту). В дослідних групах n = 10 (5 самців і 5 самок), в контролі n = 20 (10 самців і 10 самок)

Суміш Квадрісу і Хлороксиду міді призводить до вираженої анемії, про що свідчить порушення процесу гемоглобіноутворення у кістковому мозку за типом залізодефіцитної анемії, а також до слабкої тромбоцитопенії. Виявлений моноцитоз може свідчити про наявність прихованого гемолізу еритроцитів. Тобто, спостерігається суцільна анемізуючих ефектів діючих речовин — азоксистробіну та хлороксиду міді. Як відомо, азоксистробін за певних умов призводить до зниження рівня гемоглобіну та кіль-

кості тромбоцитів [27], хлороксид міді проявляє гемолітичні властивості [28].

Надходження до організму суміші Квадрісу та Карате Зеону супроводжується порушенням процесу гемоглобіноутворення, що призводить до розвитку анемії. Одночасно відбувається компенсаторна стимуляція еритроїдного ростка кісткового мозку і, як наслідок, підвищення в периферичній крові числа ретикулоцитів. Завдяки ретикулоцитозу кількість еритроцитів не зменшується, проте концентрація

гемоглобіну в них знижується, що призводить до гіпоксії. Тромбоцитопенія, що спостерігається за дії цієї суміші, є результатом гальмування тромбоцитопоезу. Тенденція до зменшення загальної кількості нейтрофілів пов'язана із зменшенням числа зрілих сегментоядерних форм без зміни кількості більш молодих — паличкоядерних, що вказує на перерозподільний характер нейтрофілоцитопенії. Моноцитоз, що виникає одночасно з ретикулоцитозом, також може вказувати на прихований гемолітичний процес, зумовлений дією суміші Квадрісу і Карате Зеону (табл. 2). За даними літератури [27, 29], діючі речовини цих препаратів проявляють анемізуючу дію. В даному випадку відмічена суцільна ефективність.

За дії Квадрісу разом з Актарою зареєстроване істотне зменшення кількості еритроцитів — без достовірних змін інших досліджуваних показників червоної крові (табл. 2). Вміст гемоглобіну також знижувався, проте, у зв'язку з значними індивідуальними коливаннями це зменшення не було достовірним. За дії даної суміші, як і попередніх, спостерігалось зниження кількості тромбоцитів.

При сумісному надходженні до організму Квадрісу з Актелліком

Таблиця 2

Морфологічний склад периферичної крові щурів, що одержували упродовж 13 тижнів суміші Квадрісу з іншими пестицидами

Досліджувані показники	Квадріс 250 SC + Хлороксид міді 90%, з.п.			Квадріс 250 SC + Карате-Зеон 050 CS, мк.с.			Квадріс 250 SC + Актара 25 WG			Контроль	
	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	% від контролю	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	% від контролю	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	% від контролю	$\bar{x}$	S $\bar{x}$
Гемоглобін, Г/л	115,00*	8,70	70	122,00*	13,60	74	139,00	16,90	85	164,00	6,00
Еритроцити, Т/л	7,24	0,27	91	6,89	0,38	87	6,08*	0,27	76	7,95	0,41
Ретикулоцити, ‰	21,00	3,63	98	41,30*	5,76	192	20,00	3,48	93	21,50	1,34
Тромбоцити, Г/л	615,19*	53,89	80	586,90*	6,89	76	523,85*	40,51	68	772,50	24,29
Лейкоцити, Г/л	8,83	0,51	92	8,27	0,92	86	7,19	1,83	75	9,59	0,29
<b>Лейкограма, %</b>											
Еозинофіли	7,30	0,60	133	7,60	1,14	138	7,10	0,59	129	5,50	1,52
Нейтрофіли:											
- паличкоядерні	1,83	0,43	100	1,66	0,19	91	1,83	0,28	100	1,83	0,36
- сегментоядерні	26,00	4,91	86	22,30	3,29	74	29,80	4,40	99	30,10	2,17
Моноцити	4,80*	0,40	240	4,60*	0,90	230	3,80	1,10	190	2,00	0,40
Лімфоцити	59,80	5,60	99	63,80	2,90	105	57,30	4,30	95	60,50	3,02
Базофіли	0,16	0,10	—	0,16	0,10	—	0,16	0,10	—	0	0

Примітка: \* — p≤0,05



Морфологічний склад периферичної крові щурів, що одержували впродовж 13 тижнів суміші Актелліку з іншими пестицидами

Досліджувані показники	Актеллік 500 ЕС, к.с. + Квадріс 250 SC, к.с.			Актеллік 500 ЕС, к.с. + Ридоміл Голд МЦ 68 WG, в.г.			Актеллік 500 ЕС, к.с. + Топаз 100 ЕС, к.е. + Фюзілад Форте 150 ЕС, к.с.			Контроль	
	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	% від контролю	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	% від контролю	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	% від контролю	$\bar{x}$	S $\bar{x}$
Гемоглобін, Г/л	153,00	6,30	109	142,00	7,00	101	155,00	7,40	111	140,00	5,00
Еритроцити, Т/л	8,13	0,37	119	8,96*	0,52	132	7,40	0,36	109	6,80	0,53
Ретикулоцити, ‰	11,95	0,77	95	8,00*	1,02	64	8,97	1,48	77	12,52	0,69
Тромбоцити, Г/л	2212,79	200,69	123	1397,78*	96,83	78	1431,48	353,62	80	1792,33	115,38
Лейкоцити, Г/л	6,30*	0,57	61	8,87	0,49	86	8,80	0,71	86	10,25	0,93
<b>Лейкограма, %</b>											
Еозинофіли	2,33	0,61	42	4,50	0,87	82	4,00	1,27	73	5,50	1,37
Нейтрофіли:											
- паличкоядерні	1,83	0,28	100	1,83	0,37	100	1,83	0,37	100	1,83	0,37
- сегментоядерні	22,67	1,50	72	26,33	3,17	84	21,83	3,54	69	31,50	5,22
Моноцити	4,40	0,92	105	6,00	1,00	144	4,67	1,01	112	4,17	0,28
Лімфоцити	68,00	1,89	120	60,83	3,50	107	67,50	3,83	119	56,83	4,10
Базофіли	0	—	—	0,67	0,30	—	0,67	0,40	—	0	—

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$

анемізуючий ефект не проявляється, а, навпаки, спостерігається тенденція до збільшення кількості еритроцитів (табл. 3). Цей ефект обумовлений стимулюючою дією Актелліку. Фосфорорганічний пестицид Актеллік (діюча речовина піриміфосметил) викликає прискорене визрівання у кістковому мозку та надходження в кров'яне русло еритроїдних елементів, що спостерігається за дії також інших сполук цієї групи. Актеллік активує лімфоцитопоез у селезінці, що супровод-

жується відносним лімфоцитозом.

Суміш Актелліку з Ридомілом Голд МЦ призводить до підвищення кількості еритроцитів за рахунок стимулюючої дії Актелліку (табл. 3). Одночасно вплив Манкоцебу, що є однією з діючих речовин препарату Ридоміл Голд МЦ, призводить до зменшення резервів еритроїдного росту, на що вказує слабка ретикулоцитопенія, а також до пригнічення тромбоцитарного росту кровотворення.

За дії суміші Актелліку, Топазу і Фюзіладу Форте зафіксовано лише

тенденцію до зниження кількості ретикулоцитів.

Надходження до організму сумішей Ридоміл Голд МЦ + Топаз та Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон суттєвих змін у складі периферичної крові щурів не викликало.

Результати дослідження активності ферментів та інших показників, зміни яких можуть свідчити про функціональний стан печінки та інших органів, наведені в таблиці 4.

З наведених даних витікає, що у щурів, які одержували суміш

Таблиця 4

Зміна (у % до контролю) досліджуваних показників у щурів за дії сумішей пестицидних препаратів впродовж 13 тижнів

Показники**		Суміші*							
		1	2	3	4	5	6	7	8
Активність в сироватці крові:	АЛТ	+20%	-***	+28%	—	+27%	—	—	—
	АСТ	+105%	+36%	—	+60%	+72%	+44%	+50%	+32%
	ЛФ	+52%	+19%	—	—	+36%	+24%	+44%	+8%
	ХЕ	+53%	-21%	—	-45%	-37%	-21%	-50%	-13%
Білок загальний		-21%	—	—	—	-16%	—	—	—
Холестерин загальний		+54%	—	—	—	—	—	+26%	—
Білірубін загальний		+41%	—	—	—	+23%	+17%	+17%	—
Сечовина		+60%	+23%	—	+10%	+	—	+25%	—
Глюкоза		—	—	—	—	—	—	—	—

Примітка: \* — суміші: 1 — Квадріс + Хлорокисид Міді; 2 — Квадріс + Карате Зеон; 3 — Квадріс + Актара; 4 — Квадріс + Актеллік; 5 — Актеллік + Ридоміл Голд МЦ; 6 — Ридоміл Голд МЦ + Топаз; 7 — Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон; 8 — Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте; \*\* — зазначені зміни показників при  $p \leq 0,05$ ; \*\*\* — (-) змін не було, або були недостовірні.

Стан показників прооксидантної системи у щурів, які впродовж 13 тижнів одержували суміші пестицидів

№ п/п	Суміші	МДА, ммоль/г тканини									
		Неіндукований					НАДФН-залежний				
		Дослід			Контроль		Дослід			Контроль	
		$\bar{x}$	S $\bar{x}$	%	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	%	$\bar{x}$	S $\bar{x}$
1	Квадріс + Хлороквид міді	224,0	12,20	144*	155,0	15,80	393,0	35,10	138*	285,0	20,60
2	Квадріс + Карате Зеон	165,0	14,70	106	155,0	15,80	317,0	10,70	111	285,0	20,60
3	Квадріс + Актара	154,0	5,30	99	155,0	15,80	266,0	20,40	93	285,0	20,60
4	Квадріс + Актеллік	176,0	7,30	119	148,0	13,20	352,0	19,40	127*	278,0	8,20
5	Актеллік + Ридоміл Голд МЦ	182,0	8,50	123*	148,0	13,20	354,0	16,60	127*	278,0	8,20
6	Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте	193,0	7,20	130*	148,0	13,20	372,0	21,70	134*	278,0	8,20
7	Ридоміл Голд МЦ + Топаз	184,0	10,90	119	155,0	15,80	330,0	28,70	116	285,0	20,60
8	Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон	158,0	5,80	107	148,0	13,20	298,0	30,30	107	278,0	8,20

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$

Квадрісу і Хлороксиду міді, достовірно змінювались всі (за винятком одного — глюкози) досліджувані показники.

Зменшення в сироватці вмісту загального білка з одночасним зниженням активності ХЕ свідчить про порушення білоксинтетичної функції печінки. Про зміни в печінці за типом холестази говорить підвищення у сироватці крові рівня загального холестерину, загального білірубину та сечовини, а також активності ЛФ.

Показником мембранотоксичної дії є підвищення активності АСТ і АЛТ.

Суміш Квадрісу з Карате Зеоном чинить слабку гепатотоксичну дію, про що свідчить підвищення активності АСТ і ЛФ, зниження активності ХЕ, а також незначне збільшення вмісту сечовини в крові.

За дії Квадрісу сумісно з Актарою істотних змін в організмі щурів за результатами дослідження вибраних показників не відзначено.

Пригнічення активності ХЕ у сироватці крові щурів, що одержували суміш Квадрісу з Актелліком, ймовірно, зумовлене впливом Актелліку, для якого ця дія є специфічною, як і для інших фосфорорганічних сполук. Підвищення активності АСТ при звичайному значенні АЛТ може свідчити, насамперед, про кардіотоксичну дію. Інші досліджувані показники або не відрізнялися від контролю, або ж їх зміни були незначними, переважно недостовірними.

Надходження до організму

суміші Актелліку з Ридомілом Голд МЦ викликало пригнічення активності ХЕ, що, як і в попередньому випадку, зумовлено специфічною дією Актелліку як фосфорорганічної сполуки. Істотне підвищення активності АСТ може свідчити про кардіотоксичну дію суміші. Менш вираженим було підвищення активності АЛТ і ЛФ, збільшення вмісту в сироватці білірубину.

За дії Ридомілу Голд МЦ сумісно з Топазом у сироватці крові достовірно підвищувалась активність АСТ при звичайному рівні активності АЛТ, що, насамперед, може свідчити про кардіотоксичну дію. Спостерігалось також незначне збільшення у сироватці крові вмісту загального холестерину та загального білка, однак, ці зміни не були достовірними. Інші досліджувані показники знаходились у межах фізіологічних коливань.

За дії суміші Ридомілу Голд МЦ з Карате Зеоном мали місце підвищення активності АСТ і ЛФ та зниження активності ХЕ. Ці зміни, ймовірно, зумовлені гепатотоксичною дією суміші, що підтверджується збільшенням у сироватці крові вмісту загального білірубину, загального холестерину та сечовини.

Потрійна суміш Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте викликала підвищення активності АСТ у сироватці крові, що може свідчити про наявність кардіотоксичної, а також гепатотоксичної дії цієї суміші. Останнє підтверджується збільшенням вмісту загального білірубину, а також тенденцією до підвищення актив-

ності АЛТ, вмісту загального холестерину та сечовини у сироватці крові.

Результати дослідження стану прооксидантної та антиоксидантної систем наведені в таблицях 5 і 6.

Встановлено, що інтенсивність вільнорадикального перекисного окислення ліпідів статистично достовірно збільшувалась у тварин чотирьох груп із восьми досліджуваних (табл. 5). Так, збільшення спонтанного накопичення ТБК-активних продуктів у печінці відзначено у щурів, що одержували суміші: Квадріс + Хлороквид міді (на 44%), Актеллік + Ридоміл Голд МЦ (на 23%) та Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте (на 23%). У той же час збільшення НАДФН-залежного накопичення ТБК-активних продуктів у печінці зареєстровано за дії згаданих вище сумішей (відповідно: на 38%, 27% і 34%), а також суміші Квадріс + Актеллік (на 27%). За дії чотирьох інших сумішей, до складу яких не входять Хлороквид міді або Актеллік, інтенсивність накопичення ТБК-активних продуктів, що утворюються спонтанно чи ферментативно-залежним способом, була такою ж, як у тварин контрольної групи.

Загальна антиоксидантна активність у плазмі крові була достовірно нижчою порівняно з контролем у тварин, що одержували ті ж суміші пестицидів, за дії яких відмічене підвищення інтенсивності вільнорадикального перекисного окислення ліпідів (табл. 6). Введення суміші Квадріс + Хлороквид міді викликало зниження АОА на 28%;

Стан показників антиоксидантної системи у щурів, які впродовж 13 тижнів одержували суміші пестицидів

№ п/п	Суміші	АОА, %			SH-група, мМ/л			Каталаза, мг/мл/хв.			Пероксидаза, мкг/л/хв.										
		Дослід		Контроль	Дослід		Контроль	Дослід		Контроль	Дослід		Контроль								
		$\bar{x}$	S $\bar{x}$	%	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	%	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	%	$\bar{x}$	S $\bar{x}$					
1	Квадріс + Хлорокисид міді	36,0	3,40	72*	50,0	5,1	0,36	0,04	71*	0,51	0,04	6,34	0,44	81*	7,80	0,55	150,0	8,20	81*	185,1	6,09
2	Квадріс + Карате Зеон	46,0	8,20	92	50,0	5,1	0,48	0,01	94	0,51	0,04	6,30	0,05	86	7,30	0,58	214,8	14,72	116	185,1	6,09
3	Квадріс + Актара	43,0	5,80	86	50,	5,1	0,51	0,03	88	0,58	0,02	8,30	0,90	112	7,38	0,70	168,0	6,10	101	165,7	11,05
4	Квадріс + Актеллік	34,0	2,80	69*	49,2	3,2	0,45	0,01	83*	0,54	0,04	5,91	0,07	81	7,30	0,58	138,5	5,08	83*	165,7	11,05
5	Актеллік + Ридоміл Голд МЦ	39,5	1,70	80*	49,2	3,2	0,26	0,02	67*	0,39	0,02	6,23	0,03	75*	8,30	0,50	125,6	7,40	71*	176,9	4,89
6	Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте	31,5	2,60	64*	49,2	3,2	0,22	0,01	63*	0,35	0,02	5,12	0,05	70*	7,16	0,45	164,6	8,2	75*	219,4	7,39
7	Ридоміл Голд МЦ + Топаз	48,0	8,70	96	50,0	5,1	0,42	0,02	78*	0,54	0,04	8,60	0,70	104	8,30	0,50	191,9	9,78	108	176,9	4,89
8	Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон	40,0	4,00	81	49,2	3,2	0,37	0,06	95	0,39	0,02	7,25	0,33	101	7,16	0,45	206,8	7,36	94	219,4	7,38

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$

Квадріс + Актеллік — на 31%; Актеллік + Ридоміл Голд МЦ — на 20%; Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте — на 36%. Решта досліджуваних сумішей не викликали змін загальної АОА плазми крові.

У нормі інтенсивність ПОЛ підтримується на постійному фізіологічному рівні завдяки антиоксидантній системі [27]. Саме надмірна активація вільнорадикального ПОЛ і виснаження антиоксидантної системи, що оцінюється за зміною співвідношення цих процесів, зумовлює пошкодження клітин активними формами кисню. Такий стан може виникати в результаті дії різних шкочочинних агентів.

Результати наших досліджень показали, що прооксидантно-антиоксидантне співвідношення між спонтанним або ферментативнозалежним накопиченням ТБК-активних продуктів у печінці та АОА плазми крові контрольних тварин було сталим і складало в першому випадку від 3,0 до 3,1, а в другому — від 5,65 до 5,7. У той же час співвідношення між спонтанним накопиченням ТБК-активних продуктів та АОА плазми крові у піддослідних тварин збільшувалося у порівнянні з контрольними. Максимальне збільшення прооксидантно-антиоксидантного співвідношення було в групах тварин, що одержували суміші, які викликали статистично значущі зміни інтенсивності накопичення ТБК-активних продуктів та загальної антиоксидантної активності. Так, величина прооксидантно-антиоксидантного співвідношення за

спонтанним накопиченням ТБК-активних продуктів при введенні сумішей: Квадріс + Хлорокисид міді та Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте становили, відповідно, 6,2 та 6,12, що вдвічі більше у порівнянні з цим показником у контрольних щурів. Величини прооксидантно-антиоксидантного співвідношення за дії цих сумішей за ферментативно-залежним накопиченням ТБК-активних продуктів становили, відповідно, 10,9 та 11,8, що також відрізнялися від контролю в 1,9 та 2,08 рази. Величина прооксидантно-антиоксидантного співвідношення у тварин, що одержували суміш Квадріс + Актеллік, становила 5,2 за спонтанним накопиченням

шнени інтенсивності ПОЛ відзначалася у щурів, що одержували суміш Актеллік + Ридоміл Голд МЦ і становила за спонтанним накопиченням ТБК-активних продуктів — 4,6; ферментативно-залежним — 8,96.

У групах тварин, у яких не зареєстрована інтенсифікація ПОЛ (за дії сумішей: Квадріс + Карате Зеон, Квадріс + Актара, Ридоміл Голд МЦ + Топаз, Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон), величини прооксидантно-антиоксидантного співвідношення були практично співставні з цим показником у контрольних тварин.

Для наочності величини прооксидантно-антиоксидантного співвідношення у піддослідних і контрольних щурів відображені на рисунку 2.

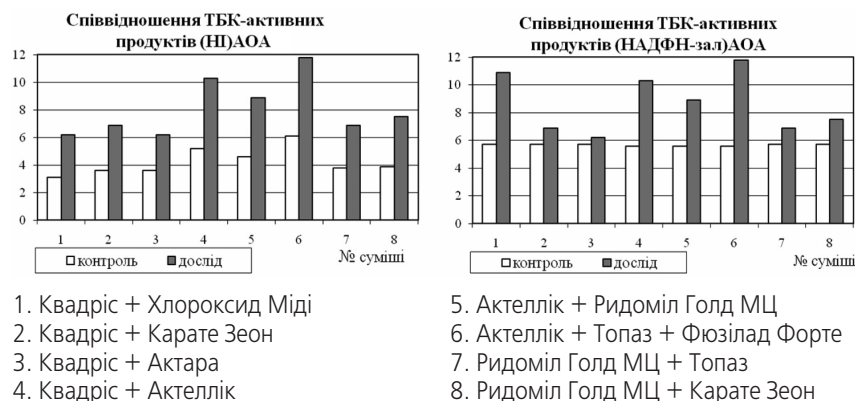


Рис. 2. Вплив сумішей пестицидів різної хімічної структури на характер прооксидантно-антиоксидантного співвідношення у щурів

ТБК-активних продуктів та 10,3 за ферментативно-залежним, що в 1,73 та 1,82 рази більше ніж у контрольних тварин. Найменша величина прооксидантно-антиоксидантного співвідношення при істотному збіль-

Необхідно зазначити, що у відповідності до зниження загальної антиоксидантної активності в плазмі крові істотно знижувалася активність антиоксидантних ферментів-каталази та пероксидази, а

також концентрація сульфгідрильних груп (табл. 6).

Більш вираженими були зміни антиоксидантних показників за дії сумішей Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте та Актеллік + Ридоміл Голд МЦ, меншою мірою ці показники порушувались у щурів, що одержували Квадріс з Хлороксидом міді та Квадріс з Актелліком.

Решта досліджуваних сумішей (Квадріс + Карате Зеон, Квадріс + Актара, Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон) на активність показників, що відображають стан антиоксидантної системи, не впливали.

У той же час був виявлений вплив сумішей: Квадріс + Хлороксид міді, Актеллік + Ридоміл Голд МЦ, Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте на систему метаболізму та детоксикації (табл. 7).

Зміни інтенсивності деметилювання амідопіріну в печінці щурів були різноспрямовані. Так, суміш Квадріс + Хлороксид міді призводила до інтенсифікації монооксигеназної гідроксильуючої системи, про що свідчило збільшення деметилювання амідопіріну на 26 % у порівнянні з контролем. Введення в аналогічних умовах сумішей Актелліку з Топазом і Фюзіладом Форте та Актелліку з Ридомілом Голд МЦ, навпаки, викликало зниження інтенсивності деметилювання на 25% та 30 %, відповідно.

По закінченню експерименту у щурів визначали відносну масу органів. Одержані результати наведені

Таблиця 7  
Інтенсивність деметилювання амідопіріну в печінці щурів, які упродовж 13 тижнів одержували суміші пестицидів (мкМ/г/30 хв)

Суміш	Дослід			Контроль	
	$\bar{x}$	S $\bar{x}$	%	$\bar{x}$	S $\bar{x}$
Квадріс + Хлороксид міді	0,86	0,03	126*	0,68	0,04
Квадріс + Карате Зеон	1,37	0,03	93	1,48	0,07
Квадріс + Актара	0,90	0,03	100	0,90	0,04
Квадріс + Актеллік	0,84	0,04	113	0,74	0,08
Актеллік + Ридоміл Голд МЦ	0,63	0,03	70*	0,90	0,04
Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте	0,56	0,02	75*	0,74	0,08
Ридоміл Голд МЦ + Топаз	0,65	0,04	95	0,68	0,04
Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон	0,62	0,02	84	0,74	0,08

Примітка: \* —  $p \leq 0,05$

в таблиці 8. Аналіз даних свідчить про те, що відносна маса органів щурів, які впродовж 13 тижнів одержували суміші пестицидних препаратів, суттєвих змін не зазнала. Відносна маса легенів збільшувалась у порівнянні з контролем на 16-34% в залежності від суміші, печінки — на 18 — 23%. Відносна маса наднирників за дії сумішей № 7 і № 8 збільшувалась на 25 і 13%, відповідно, за дії решти сумішей не змінювалась, або простежувалась тенденція до її зменшення. В інших випадках коливання відносної маси органів були недостовірними.

У результаті патологоморфологічних досліджень органів щурів, які впродовж 13 тижнів одержували суміші пестицидних препаратів, встановлено, що найвираженіші зміни відбулися в шлунку, де мав

місце безпосередній контакт суміші та органа. Патологічні зміни структурних компонентів стінки шлунка відмічені практично в усіх піддослідних тварин, а ступінь їх прояву залежала від складу суміші. У слизовій і підслизовій оболонках шлунка виявлені різного ступеня вираженості ознаки хронічного катарального гастриту, які зумовлюють порушення функціональної активності. Найбільш тяжкі зміни виявлені в шлунку щурів, що одержували суміші: Квадріс + Актара, Топаз + Ридоміл Голд МЦ, Топаз + Фюзілад Форте + Актеллік, Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон. У щурів цих груп в комплексі виявлених ознак хронічного катарального гастриту особливе місце посідають дистрофічні, некробіотичні та некротичні зміни покривних

Таблиця 8

Відносна маса органів щурів, які впродовж 90 днів одержували суміші пестицидів\*

№ суміші	Печінка		Мозок		Легені		Селезінка		Серце		Нирки		Наднирники	
	1**	2***	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2	1	2
	27,7	100%	7,4	100%	5,6	100%	3,2	100%	2,9	100%	5,4	100%	0,16	100%
1	33,0	119%	7,1	96%	7,5	134%	3,0	94%	3,1	107%	5,2	96%	0,19	119%
2	31,0	112%	6,9	93%	6,5	116%	3,2	100%	3,0	103%	5,6	104%	0,14	88%
3	26,4	92%	6,6	89%	6,0	107%	3,5	109%	2,9	100%	5,4	100%	0,15	94%
4	27,6	100%	6,6	89%	6,6	118%	3,2	100%	2,9	100%	5,2	96%	0,14	88%
5	28,5	103%	6,6	89%	5,3	95%	3,2	100%	2,8	97%	5,6	104%	0,13	81%
6	29,3	106%	6,7	90%	4,9	88%	3,8	119%	3,2	110%	5,1	94%	0,14	88%
7	32,6	118%	7,9	107%	7,2	129%	3,3	103%	2,9	100%	5,9	109%	0,20	125%
8	34,0	123%	6,5	88%	7,0	125%	3,8	119%	3,2	110%	5,8	107%	0,18	113%

Примітка: \* — n для піддослідних тварин — 10 (5 самців і 5 самок),  
n — для контрольних тварин — 20 (10 самців і 10 самок);  
\*\* — відносна маса органа (маса органа в мг/маса тіла в г);  
\*\*\* — стосовно контролю



епітеліоцитів аж до повного їх руйнування і масивної деградації. Відомо, що продукти секреції покривних і залозистих епітеліоцитів — муцини — беруть активну участь у формуванні гастроінтестинального захисного бар'єру. Порушення їх секреції стимулює розвиток патологічного процесу.

В печінці піддослідних тварин спостерігалася білкова та жирова дистрофія гепатоцитів, особливо в ділянках порталних трактів (Квадріс + Хлороксид міді), осередкова круглоклітинна інфільтрація і огрубіння перипортальної сполучної тканини (Квадріс + Актеллік, Ридоміл Голд МЦ + Актеллік), дрібні некрози гепатоцитів (Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон).

У нирках мали місце помірні дистрофічні зміни всіх відділів нефрона (Квадріс + Хлороксид міді), диспротеїнази у вигляді зернистої, рідше гіалінокрапельної дистрофії, осередкова десквамація епітеліальних клітин (Квадріс + Карате Зеон, Квадріс + Актара, Топаз + Ридоміл Голд МЦ). У серці наявні дистрофічні зміни кардіоміоцитів, стертість поперечної посмугованості, набряк кардіоміоцитів між'язової сполучної тканини (Квадріс + Карате Зеон, Квадріс + Актара, Топаз + Ридоміл Голд МЦ), осередкове підвищення кровонаповнення між'язових капілярів з нерівномірним розширенням їх просвіту (Квадріс + Актеллік). У деяких випадках зафіксовано помірну білкову дистрофію кардіоцитів усіх відділів серця, перебіг якої відбувався по типу мутного набухання (Квадріс + Актара).

Таким чином, у результаті дослідження з використанням ток-

сикологічних, гематологічних, біохімічних і патологоморфологічних методів восьми бакових сумішей пестицидів, що належать до різних хімічних груп, встановлено, що:

- кумулятивні властивості всіх досліджуваних сумішей при оцінці за критерієм "загибель тварин" [4] не виражені; за інтегральними показниками стану організму чотирьом сумішам: Квадріс + Хлороксид міді, Квадріс + Карате Зеон, Ридоміл Голд МЦ + Топаз, Ридоміл Голд МЦ + Карате Зеон властива функціональна кумуляція;
- суміші Квадрісу з іншими досліджуваними пестицидами чинили виражену анемізуючу дію, про що свідчило порушення гемоглобіноутворення у кістковому мозку за типом залізодефіцитної анемії, що є наслідком депресії еритропоезу у кістковому мозку;
- суміші, які вміщують Актеллік, призводили до підвищення кількості еритроцитів та вмісту гемоглобіну, що зумовлено стимулюючою дією Актелліку, який викликає прискорене визрівання у кістковому мозку еритроїдних елементів та надходження їх до кров'яного руслу;
- чотири суміші: Актеллік + Топаз + Фюзілад Форте, Актеллік + Ридоміл Голд МЦ, Квадріс + Хлороксид міді, Квадріс + Актеллік викликали порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі, що може бути причиною мембранотоксичної, гепатотоксичної і гемотоксичної дії. Провідними агентами розбалансування цієї системи є Хлороксид міді та Актеллік;

- гепатотоксична дія сумішей характеризувалась переважно мембранотоксичністю, порушенням білоксинтетичної та знешкоджуючої функції печінки, синдромом холестазу; ці ознаки були найбільш виражені за дії суміші Квадрісу з Хлороксидом міді, дещо в меншій мірі — Ридоміла Голд МЦ з Карате Зеоном та Квадрісу з Актелліком;

- при патологоморфологічному дослідженні виявлено: в печінці білкову, зернисту, а також дрібно- та середньокрапельну жирому дистрофію гепатоцитів, некроз поодиноких клітин печінки, гіперплазію жовчних протоків; у шлунку — ознаки хронічного катарального гастриту, найбільш виражені за дії сумішей Квадрісу з Актарою, Топазу з Ридомілом Голд МЦ, Топазу з Фюзіладом Форте і Актелліком, а також Ридомілу Голд МЦ з Карате Зеоном; у нирках — дистрофічні зміни в нефронах (Квадріс + Хлороксид міді), зернисту та гіалінокрапельну дистрофію, осередкову десквамацію епітеліальних клітин (Квадріс + Карате Зеон, Квадріс + Актара, Топаз + Ридоміл Голд МЦ); ці ж суміші викликали в серці набряк кардіоміоцитів між'язової сполучної тканини, інколи (Квадріс + Актара) — білкову дистрофію кардіоцитів, що протікала по типу мутного набухання.

Отримані дані будуть використані при обґрунтуванні регламентів безпечного застосування досліджуваних сумішей в овочівництві.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Стан прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в організмі шурів за субхронічної дії сумішей пестицидів / І.М. Пельо, О.Б. Леоненко, С.Т. Омельчук, Л.М. Сасінович // Довкілля та здоров'я. — 2009 — № 3. — с. 6 — 10.
2. Каталог засобів захисту рослин та насіння (на 2007-2008 р.р.). — К.: Видавництво ТОВ "Сингента", 2007. — 155с.
3. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності: ДСанПіН 8.8.1.002-98: Затв. МОЗ України 28.08.98. — К., 1998. — 20 с.
4. Методические указания по гигиенической оценке новых пестицидов. — К. — 1998. — 209с.
5. Каган Ю.С. Общая токсикология пестицидов / Ю.С. Каган. — Киев: Здоровье. — 1981. 174с.
6. "OECD Principles of Good Laboratory Practice" concerning Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemical dated 26 November 1997 (C (97) 186 Final)
7. Европейская Конвенция о защите позвоночных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986г.). — ETS № 123
8. Кассирский И.А. Клиническая гематология / И.А. Кассирский, Г.А. Алексеев — М: Медицина, — 1970. — 800 с.
9. Руководство по клинической лабораторной диагностике [под ред. В.В.Меньшикова]. — М.: Медицина. — 1982. — 576 с.
10. Клинические лабораторные исследования / А.Я. Любина, Л.П. Иличова, Т.В. Катасонова, С.А. Петрова — Медицина. — 1984. — с. 134-139.
11. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике / В.В. Меньшиков — М.: Медицина, 1987. — 365с.

12. Левицкий Е.Л. Свободнорадикальное повреждение ядерного генетического аппарата клетки / Е.Л. Левицкий, Ю.И. Губский // Укр.биохим.журн. — 66, № 11. — с. 18 — 30.
13. Гацко Г.Г. Перекисное окисление липидов в тканях крыс разного возраста в норме и при голодании / Г.Г. Гацко, М.М. Мажуль, Е.А. Позняков // Бюлл. эксперим. биологии и медицины — 1982. — № 2. — С. 30-32.
14. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаршивили // Современные методы в биологии. — М.: Медицина, 1977 — С.66-68.
15. Барабой В.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В.А. Барабой, Д.А. Сутковой — К.: Наукова думка, 1997. — 420 с.
16. Определение активности, каталазы // Лаб. дело. — 1988 — № 1. — С. 16-19.
17. Попов Т. Определение пероксидазной активности крови / Т. Попов, Л. Нейковская // Гиг. и сан. — 1971. — № 10. — С. 89-91.
18. Elman J. Tissue sulphhydryl groups / J. Elman // Arch. Biochem. And Biophys. — 1995. — v. 82. — p. 70 -71.
19. Reitman S. A colorimetric method for the determination of serum glutaminoxalacetic and glutamicpyruvic transaminases / S. Reitman, S. Frankel // Amer. J. Clin. Pathol — 1957.- Vol. 28.- 829 p.
20. Bodansky V. Serum phosphohexose / V. Bodansky // Biol. Chem — 1953. — V. 202.-829 p.
21. Hestrin S. The reaction of acetylcholine and ether carboxylic acid derivatives with hydroxylamine and its analytical application / S. Hestrin // J. Biol. Chem. — 1949. — p. 180 — 186.
22. Биохимические иммунологические и биологические методы в токсикологическом эксперименте / Методическое руководство. — К., 1989. — 184 с.
23. Somri O. Protein measurement with the follinreagent / O. Somri, S. Rosenbranch., A. Farr // Biol. Chem. — 1951. — p. 265 — 267.
24. Колб В.Т Метод определения общего холестерина / В.Т. Колб, В.С. Калашников // Справочник по клинической химии. — Минск, 1982. — С. 206-208.
25. Nash T. The colorimetric estimation of formaldehyde by means of the Hantzsch reaction / T. Nash // Biochem. J. — 1953. — V. 55, № 3. — P. 416-421.
26. Иванов Ю.М. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам / Ю.М. Иванов, О.Н. Погорелюк О.Н. — М.: Медицина 1990.- 224 с.
27. Azoxystrobin (Evaluation report) December 2006, FSC. [http://www.fsc.go.jp/English/evaluationreports/pesticide/evaluationreport\\_azoxystrobin.pdf](http://www.fsc.go.jp/English/evaluationreports/pesticide/evaluationreport_azoxystrobin.pdf)
28. Шуляк В.Г. Вплив Хлороксиду міді та Полікарбацину на систему крові при ізольованій та комбінованій дії на організм / Environmental and Agriculture on the Boundary of Two Millennia / В.Г. Шуляк // Abstr. International Conference under the Aegis of WHO, ILO and IAAMRH. — Kyiv, Ukraine, September 8-11, 1998. — Institute of Occupational Health of Academy of Medical Sciences of Ukraine. — Kiev, 1998. — P. 79-80.
29. Комбинированное действие синтетических пиретроидов и фосфорорганических соединений / Ю.С. Каган, О.Б. Леоненко, Л.М. Сасинович, В.Г. Авраменко // Токсикологический вестник. — 1993. — № 3. — С. 15-16.

Надійшла до редакції 10.11.2010 р.