

НЕОБРАТИМОСТЬ АНТИАНДРОГЕННОГО ЭФФЕКТА ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНА ПОСЛЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА В ИССЛЕДОВАНИИ НА САМЦАХ КРЫС WISTAR HAN**ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины» (г. Киев)****shepelska.nr.medved@gmail.com**

Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами. Работа выполнена в рамках НИР ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности имени академика Л.И. Медведя Министерства здравоохранения Украины» по теме «Научное обоснование современных нормативных требований к применению пестицидов и агрохимикатов: прогнозирование отдаленных эффектов действия (канцерогенной, мутагенной, тератогенной активности, репродуктивной токсичности, хронических интоксикаций)»; № государственной регистрации 0108U007458.

Вступление. Пестициды являются одними из наиболее распространенных загрязнителей антропогенного происхождения в окружающей среде. Тем не менее их использование продолжает расти, поскольку до настоящего времени человечество не нашло адекватной замены химическим средствам защиты растений. Не последнее место в ассортименте пестицидных препаратов занимают синтетические пиретроиды, обладающие высокой инсектицидной активностью и относительно низкими нормами расхода.

Вместе с тем большинство пестицидных препаратов, в силу своего предназначения нацеленные на разрушение жизненно важных функций сельскохозяйственных вредителей, не могут быть безвредными при воздействии на нецелевые организмы. Так, проведенные в последнее время исследования, показали, что пиретроиды обладают эндокрин-дисruptорными свойствами при воздействии на организм млекопитающих, вызывая нарушения различных органов и систем, в том числе и репродуктивной системы. Эндокрин-деструктивные свойства пиретроидов связаны с нарушением функции множества ядерных и мембранных гормональных рецепторов, что в конечном итоге приводит к патологическим изменениям функции гонад и процессов воспроизведения потомства [1-7].

Одним из широко используемых в настоящее время инсектицидов является синтетический пиретроид II типа лямбда-цигалотрин (ЛЦТ) [8,9,10]. С этим, по-видимому, связан возросший интерес со стороны многих исследователей к изучению тонких механизмов его действия на различных видах животных (крысы, кролики, мыши, рыбы). Результаты, полученные в этих исследованиях, свидетельствуют об универсальном повреждающем действии данного инсектицида на эндокринную систему указанных представителей животного мира [11-19].

В предыдущем нашем сообщении [20] мы опубликовали результаты идентификации репродуктивной токсичности четырех образцов ЛЦТ в тест-системе изучения гонадотоксической активности

пестицидов, которые показали негативное влияние тестируемых соединений на репродуктивную систему крыс Wistar Han.

Целью данного исследования была идентификация опасности репродуктивной токсичности ещё одного образца ЛЦТ, а также исследование обратимости и степени восстановления возникающих повреждений в течение восстановительного периода. В качестве критериев качественной и количественной характеристики токсического эффекта были выбраны наиболее чувствительные показатели, установленные нами в предыдущих исследованиях ЛЦТ.

Объект и методы исследования. Исследования на животных проведены согласно требованиям и положениям «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, 18.03.1986) ETS №123, «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals» (National Academies Press, USA, 2011) [21,22].

Чистота исследуемого соединения лямбда-цигалотрина технического состава составляла 98,06 %. Эксперименты проведены на самцах крыс Wistar Han, полученных из SPF питомника ГП «Научный токсикологический центр имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины» в возрасте 5-6 недель и массой тела 80-100 г. Адаптационный период продолжался пять дней.

Животные были размещены в конвенционном виварии. Комната была обеспечена принудительной вентиляцией (12 объемов в час), которая исключала рециркуляцию воздуха. Температура и относительная влажность воздуха регистрировались ежедневно, колебания температуры составляли от 19 до 24 °С, влажности – от 30 до 70 %. Освещение было естественным. Животные получали деионизированную, обеззараженную УФ-облучением и очищенную обратным осмосом, фильтрованную питьевую воду и сбалансированный гранулированный корм с пониженным содержанием природных фитоэстрогенов производства Альтромин (Германия) ad libitum.

Тестовую субстанцию вводили *ex tempore* ежедневно, кроме субботы и воскресенья, внутривенно с помощью зонда двум группам животных по 15 самцов в каждой в дозах 0,3; 3,0 и одной группе из 10 самцов в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 11 недель. Контрольная группа самцов (15 шт) получала дистиллированную воду с эмульгатором (ОП-10) в эквивалентных количествах.

После окончания срока экспозиции часть самцов отбиралась для исследования параметров спермы и уровня содержания тестостерона в сыворотке крови, по 5 животных оставалось на восстановительный период без экспозиции в течение одного полного цикла сперматогенеза (70 дней).

У всех подопытных и контрольных самцов крыс после экспозиции и периода восстановления исследовали морфо-функциональные показатели состояния половых желез и уровень содержания общего тестостерона в сыворотке крови. Определяли общее количество, а также абсолютное и относительное количество подвижных сперматозоидов, подсчитывали процент патологических форм спермиев. Регистрировали морфометрические показатели семенников и придатков. Уровень общего тестостерона в сыворотке крови определяли методом жидкостной масс-спектрометрии с помощью хроматографа – Shimadzu LC-30A в градиентной жидкостной фазе с масс-детектором Shimadzu LCMS-8050.

Животных взвешивали каждую неделю в течение всего периода экспозиции и восстановления. Всех самцов, при вскрытии, подвергали макроскопическому обследованию.

Статистическая значимость межгрупповых различий ($P < 0,05$) оценивалась по критерию t – теста Стьюдента.

Исследования проведены в соответствии с рекомендациями и требованиями Надлежащей лабораторной практики (GLP).

Результаты исследования и их обсуждение. Анализ полученных результатов свидетельствует о том, что воздействие минимальной изученной дозы в условиях проведенного эксперимента не оказало влияния на изучаемые показатели.

Ни в одной из экспериментальных групп животных не отмечалось смертности животных. Однако при воздействии максимальной тестируемой дозы наблюдался системный токсический эффект, характеризующийся достоверным снижением массы тела подопытных животных по сравнению с контрольной группой. Тенденция к снижению массы тела отмечалась также и при воздействии средней дозы, но она не достигала уровня достоверности.

По окончании периода экспозиции показатель общего количества сперматозоидов по сравнению с контролем достоверно уменьшался при воздействии максимальной дозы (10 мг/кг массы тела). При воздействии меньших уровней воздействия отмечается та же тенденция, которая, однако, не достигает статистически значимых величин. Число и процент подвижных спермиев по сравнению с контролем падает у самцов, получавших среднюю и максимальную дозы препарата. В этих группах также возрастает процент патологических форм половых клеток (**табл. 1, рис. 1**).

Что касается содержания тестостерона, то, как видно из приведенных в **таблице 1** и на **рисунке 1** данных, уровень этого гормона в сыворотке крови проявляет тенденцию к снижению (статистически недостоверную) при воздействии минимальной и максимальной изученных доз, в то время как при воздействии средней дозы эта тенденция достигает своего максимума и проявляется падением содержания тестостерона с высокой степенью достоверности ($P < 0,01$).

Состояние изучаемых параметров по окончании периода восстановления приведены в **таблице 2** и на **рисунке 2**. Результаты, представленные в таблице и на рисунке, показали следующее. У животных, получавших ЛЦТ в дозе 3,0 мг/кг, изучаемые показатели

не претерпевают значимых изменений. Несколько снижается процент патологических форм сперматозоидов, незначительно увеличивается абсолютное число подвижных спермиев, хотя относительное их количество по-прежнему остаётся пониженным. Практически на том же уровне по отношению к контролю остаётся содержание общего тестостерона в сыворотке крови. Несколько иная картина наблюдается у животных, подвергавшихся воздействию максимальной дозы. Параметры спермы ухудшаются, снижается и абсолютное, и относительное количество подвижных сперматозоидов, падает их общее количество. В то же время уровень содержания тестостерона возрастает по сравнению с контролем и с величиной этого показателя по окончании периода воздействия. При этом в течение восстановительного периода у самцов восстанавливается масса тела, которая понизилась после 10 недель воздействия. Это свидетельствует о том, что системный токсический эффект у животных этой группы за 10-недельный период восстановления преодолён и его можно признать обратимым.

Таким образом, на основании полученных нами результатов можно заключить следующее. Тестируемый образец лямбда-цигалотрина демонстрирует антианδροгенную активность, проявляющуюся нарушением процессов сперматогенеза, а также изменением уровней содержания тестостерона. Выявленные нами эффекты можно объяснить эстрогеноподобными свойствами ЛЦТ, механизм действия которого подобен действию эндогенного гормона 17-бета-эстрадиола [23]. Известно, что эстрогены и, главным образом эстрадиол, который образуется в процессе ароматизации из тестостерона [24-25], играют важнейшую роль в обеспечении нормального функционирования половой системы в мужских организмах [26-28]. Однако регуляция эстрадиолом многочисленных аспектов сперматогенеза [29-31], функционирования клеток Лейдига и Сертоли [32-34], а также влияние этого гормона на концентрацию спермы, морфологию и подвижность спермиев [35] и многие другие функции мужского полового тракта возможны исключительно в условиях соблюдения строгого физиологического баланса содержания эстрогенов в организме. Воздействие различных эндокринных дисрапторов-ксеноэстрогенов (КЭ), к которым относится ЛЦТ, запускает механизм антиандрогенного действия, подвергая деструкции все перечисленные выше регуляторные процессы.

При воздействии ксеноэстрогенов возникают сложные взаимодействия с эстрогенными рецепторами (ЭР) и эндогенным эстрадиолом, которые препятствуют физиологическому действию природных эстрогенов [36]. Ксеноэстрогены могут связываться с ЭР в ядре клетки (геномный путь воздействия), где комплекс распознает элементы ответа на ДНК и изменяет экспрессию генов [37]. При негеномном пути КЭ могут связываться с мембранными ЭР (α , β) и быстро инициировать сигнальные каскады, которые завершаются активацией киназы и фосфатазы, в конечном счете влияя на клеточную функцию посттрансляционными модификациями различных белков [38-42].

Полагают, что в силу особенностей молекулярного строения мембранных ЭР, способных принимать

Морфо-функціональне состояние половых желез и концентрация общего тестостерона в сыворотке крови у самцов крыс после периода экспозиции лямбда-цигалотрином

Показатели	Стат. показатели	Доза тестовой субстанции			
		Контроль	0,3 мг/кг	3,0 мг/кг	10,0 мг/кг
Тестостерон, нг/мл	M ± m	1,18±0,15	0,87±0,27	0,33±0,11**	0,81±0,15
Количество подвижных спермиев, млн.	M ± m	59,00±4,53	53,70±3,94	45,60±3,98*	43,00±1,70*
Общее количество сперматозоидов, млн.	M ± m	133,50±6,15	123,50±9,82	115,80±6,13	115,40±3,50*
% подвижных сперматозоидов	M ± m	43,71±1,41	43,40±1,77	38,82±1,54*	37,35±1,55*
% патологических форм	M ± m	0,53±0,23	0,84±0,23	1,48±0,30*	2,29±0,48**
Масса семенников, г	M ± m	3,70±0,11	3,70±0,08	3,65±0,13	3,50±0,13
Масса придатков, г	M ± m	1,16±0,03	1,20±0,03	1,13±0,06	1,16±0,01
Коэффициент относительной массы семенников	M ± m	9,64±0,31	9,68±0,23	9,76±0,35	10,28±0,28
Коэффициент относительной массы придатков	M ± m	3,03±0,09	3,16±0,10	3,02±0,17	3,40±0,04**
Масса самцов	M ± m	384,80±4,33	382,90±7,61	375,40±8,91	340,60±5,12***

Примечание: * – P≤0,05; ** – P≤0,01; *** – P≤0,0001 относительно группы контроля.

различные подмножества лигандов, они становятся более уязвимыми для связывания с эндокрин-дисрапторами (ЭД) по сравнению с ядерными рецепторами [43].

Весьма интересными, на наш взгляд, оказались результаты анализа зависимости «доза-ответ» в характеристике ответных реакций организма на тестируемое соединение. В процессе анализа и обобщения полученных нами результатов мы установили, что патологические изменения сперматогенеза описываются линейными дозовыми ответами (рис. 1).

В то время как, анализируя результаты изучения уровней тестостерона, мы столкнулись с тем, что характеристика отклика этого параметра на воздействие не укладывается в классическую модель токсикологической дозовой зависимости. Как видно из графиков, приведенных на рисунках 1, 2, эта зависимость носит так называемый немонотонный характер. Полученные результаты представляются весьма интересными, однако труднообъяснимыми. В настоящее время не существует однозначного ответа относительно основополагающих механизмов подобных немонотонных ответных реакций. Несмотря на интенсивно приводимые в течение последних десятилетий исследования в этой области, названная проблема по-прежнему остается предметом широких научных дискуссий и ещё далека от своего решения.

Тем не менее, установлено, что в большинстве случаев воздействие ксеноэстрогенов проявляется как при низких, так и при высоких дозах, демонстрируя при этом немонотонные ответы [38, 44-47], что, естественно, в значительной степени усложняет прогнозирование эффектов при воздействии низких доз на основании результатов, полученных при изучении высоких уровней воздействия. Совершенно очевидно, что традиционные токсикологические подходы недостаточны для понимания и объяснения механизмов немонотонной дозозависимости. Ряд исследований показывает, что гормонально активные агенты могут вызывать значительные био-

логические эффекты даже при чрезвычайно низких концентрациях, и что имеющиеся в настоящее время аналитические методы или технологии неспособны обнаруживать относительно небольшие величины эффектов при существующих величинах выборки в группах. Концепция, согласно которой токсичный агент имеет безопасную дозу, легко определяемую, исходя из NOAEL, полученной в результате тестирования относительно высоких доз, чрезмерно упрощен и противоречит результатам изучения ЭД [48-53].

В этой связи в настоящее время исследования механизмов низкодозовых воздействий сосредоточено преимущественно на конечных точках генно-молекулярного уровня [36]. В результате было установлено, что инициированные ксеноэстрогенами множественные сигнальные каскады проксимальных рецепторов реагируют с различными скоростями и нелинейными дозовыми зависимостями, что может детерминировать немонотонную дозовую реакцию органов мишеней [54,55].

Наряду с этим существуют и другие гипотезы обоснования немонотонной дозовой зависимости, например, снижение регуляторной функции или сенсбилизация рецепторов, то есть изменение избирательности рецепторов при переходе от низких доз (избирательное связывание ЭР) к высоким (не-

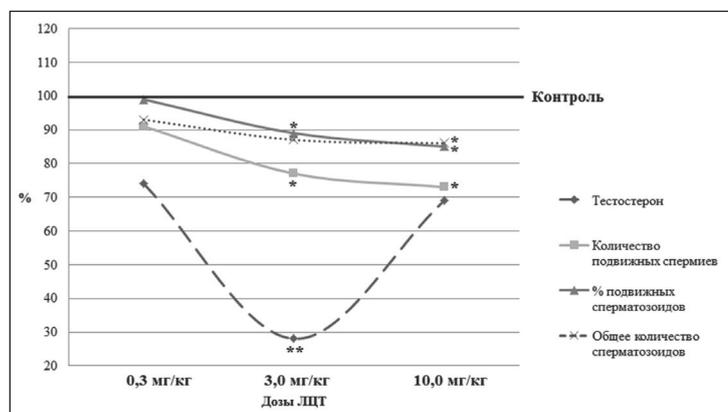


Рис. 1. Уровень содержания тестостерона в сыворотке крови и параметры спермы самцов крыс после периода экспозиции лямбда-цигалотрином (* – P≤0,05; ** – P≤0,01).

Морфо-функциональное состояние половых желез и концентрация общего тестостерона в сыворотке крови у самцов крыс после периода восстановления

Показатели	Стат. показатели	Доза тестовой субстанции			
		Контроль	0,3 мг/кг	3,0 мг/кг	10,0 мг/кг
Тестостерон, нг/мл	M ± m	2,29±0,59	2,70±1,66	0,77±0,25*	3,03±0,60
Количество подвижных спермиев, млн.	M ± m	53,40±3,67	50,60±5,41	43,40±4,47	25,40±3,19***
Общее количество сперматозоидов, млн.	M ± m	127,00±5,66	119,80±9,31	118,00±8,13	93,60±4,98**
% подвижных сперматозоидов	M ± m	41,85±1,13	41,88±1,31	36,40±1,53*	26,84±1,95***
% патологических форм	M ± m	0,29±0,18	0,38±0,23	0,57±0,23	1,47±0,54
Масса семенников, г	M ± m	3,73±0,13	3,59±0,11	3,82±0,25	3,72±0,18
Масса придатков, г	M ± m	1,25±0,09	1,24±0,08	1,27±0,07	1,26±0,07
Коэффициент относительной массы семенников	M ± m	8,75±0,26	8,77±0,28	9,04±0,45	9,26±0,17
Коэффициент относительной массы придатков	M ± m	2,93±0,17	3,00±0,10	3,02±0,18	3,13±0,10
Масса самцов	M ± m	426,00±9,96	412,00±22,46	422,40±18,67	401,60±17,10

Примечание: * – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001 относительно группы контроля.

избирательное связывание) [36,38,48,56-58]. René Viñas et al. [36] приводят основные типы немонотонных дозовых ответов поведения физиологического эстрадиола на воздействие КЭ, из анализа описания которых следует, что средне активный КЭ усиливает реакцию физиологического эстрогена при низких уровнях доз, и ингибирует его при более высоких. Именно такую зависимость мы наблюдаем в нашем эксперименте при изучении уровня содержания тестостерона.

Однако в нашем эксперименте нарушение процессов сперматогенеза не имеет прямой корреляции с уровнем содержания тестостерона. Можно предположить, что подобное явление связано с тем, что функция эстрадиола варьируется в зависимости от клеток, в которых он производится. А в норме эндогенный эстрадиол в избытке продуцируется различными клетками семенников и их придатков (незрелыми зародышевыми клетками, сперматозоидами, эпителием эфферентных каналов и проксимального эпидидимального канала, а также клетками Лейдига и клетками Сертоли), обеспечивая различные механизмы жизнедеятельности половых клеток, начиная от пролиферации и заканчивая апоптозом зародышевых клеток. И поскольку регулирование тестикулярных клеток эстрадиолом проявляет как тормозное, так и стимулирующее влияние, это указывает на, зависимую от дозы и времени очень тонкую модуляцию [24,59]. Также в работе Myles Leavy, et al [59] показано, что под влиянием повышенных доз эстрадиола выявлена ослабленная экспрессия альфа-рецептора эстрогена (ERα) в клетках Сертоли, ответственных за регуляцию производства зародышевых клеток. Кроме того, существуют эндокринные дисрапторы (ЭД), которые действуют как антагонисты гормональных систем, связываются со специфическим рецептором, но не активируют типичный ответ рецептора и предотвращают связывание или активность эндогенного лиганда. Наконец, многие ЭД связываются с рецептором и вызывают ответ, который не обязательно совпадает с

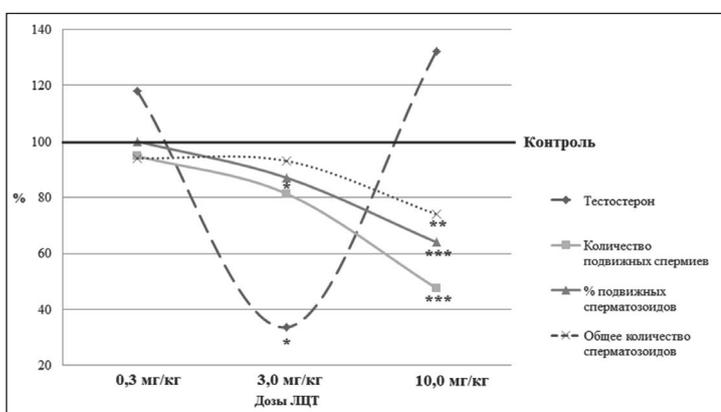


Рис. 2. Уровень содержания тестостерона в сыворотке крови и параметры спермы самцов крыс после периода восстановления (* – P<0,05; ** – P<0,01; *** – P<0,001).

тем, который вызван эндогенными эстрогенами; они называются селективными модуляторами ЭР [48].

Следует также отметить, что давно было обнаружено состояние у мужчин, страдающих олигоспермией, при котором уровень тестостерона и лютеинизирующего гормона (ЛГ) оставались на нормальном уровне, в то время как значительно повышалось содержание фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), которое находилось в обратной зависимости от степени выраженности олигоспермии. Механизм олигоспермии с высоким уровнем ФСГ и нормальным ЛГ и тестостероном является аномальной обратной связью между гонадами и гипофизом, поэтому было высказано предположение, что нарушение гормонального профиля и сперматогенеза связано не с дефектом гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси у мужчин, а с нарушениями в гонадах [60-62]. Что в контексте нынешних представлений означает нарушение рецепторных связей и гормональной секреции клетками половых желёз, в частности клетками Сертоли.

В целом, можно констатировать, что исследования последних десятилетий, направленные на изучение механизмов молекулярных и геномных уровней взаимодействия организма с эндокринными дисрапторами, опрокидывают традиционные представления и концепции классической токсикологии,

вызывая необходимость пересмотра и оптимизации стандартных методологических подходов к оценке риска эндокринных деструкторов [36].

Вместе с тем, при планировании эксперимента наряду с идентификацией степени, характера и особенностей токсического воздействия ЛЦТ целью нашего исследования было также изучение стойкости нарушений, возникающих под влиянием тестируемого нами соединения, иными словами, продолжительность, обратимость и/или необратимость потенциально возможных эффектов. Для этого часть животных была оставлена на восстановительный период, по окончании которого изучались те же параметры, что и по окончании экспозиции ЛЦТ. Результаты приведены в **таблице 2** и на **рисунке 2**, из которых следует, что изменения параметров спермы и содержания тестостерона носят необратимый характер.

Для того, чтобы понять патогенез необратимости изменений репродуктивной системы в нашем эксперименте, очень важно определить конечную точку и тяжесть токсического поражения в органах мишенях (половых железах). Анализируя полученные данные, вполне логично предположить, что системный токсический эффект при воздействии максимальной дозы включает также цитотоксическое действие на клетки органов мишеней (половых желёз) и что по истечении восстановительного периода цитотоксический эффект по-прежнему проявляет своё действие. Более того, выраженность изменений изучаемых параметров нарастает. Что касается олигоспермии, то существуют по крайней мере два варианта развития патологии. Первое объяснение подобного феномена возможно, если принять во внимание, что первоисточником перманентно протекающего цикла сперматогенеза является постоянно обновляемая стволовая сперматогионая популяция клеток, которая, кстати, более устойчива к воздействию физических и химических факторов, чем генерируемые ею в процессе дифференциации популяции клеток. Однако, если большая часть сперматогоний была повреждена, восстановительный период становится более продолжительным, чем обычно рекомендуемый срок, эквивалентный продолжительности сперматогенеза. Иногда для восстановления популяции сперматогионых клеток необходима двукратная или даже троекратная продолжительность цикла сперматогенеза с целью «предоставить достаточное время для того, чтобы медленно делящаяся популяция стволовых клеток многократно циклировала и пополняла дифференцирующуюся сперматогиоальную популяцию для обеспечения восстановления остальной части сперматогенеза. Поэтому довольно часто степень истощения зародышевых клеток оказывается более серьёзной в конце периода восстановления, чем в конце периода экспозиции [63]. То есть при таком развитии событий абсолютизировать обнаруженную необратимость наблюдаемой олигоспермии и других нарушений сперматогенеза будет преждевременно.

Если же в токсический процесс вовлекаются клетки Сертоли, шансы на регенерацию всей популяции зародышевых клеток и восстановление функционального сперматогенеза становятся неблагоприятными. При значительном поражении части клеток Сертоли их регенерация невозможна, поскольку эти клетки

не могут пополняться в репродуктивном периоде онтогенеза. В случае токсического поражения клеток Сертоли даже при наличии делящихся сперматогоний сперматогенез не восстанавливается. Исследования показали, что это связано с отсутствием фактора роста клеток Sertoli, называемого SCF, который связывает рецептор c-kit на сперматогониях [63].

Анализируя и оценивая полученные нами результаты, мы склонны предположить, что наблюдаемые патологические изменения связаны как с поражением клеток Сертоли, так и сперматогоний, о чём свидетельствует также и аномальное изменение уровня содержания тестостерона. Возможно, при воздействии средней дозы страдает часть эстрогенных рецепторов клеток Сертоли, причём ЛЦТ выступает в роли необратимого конкурирующего ксеноагониста, необратимо блокирующего их физиологическое действие, что подтверждается практически неизменёнными величинами изученных параметров в течение восстановительного периода. А максимальная изученная доза наряду с более выраженным эндокрин-дисрапорным эффектом оказывает ещё и цитотоксический эффект на сперматогиоальную популяцию клеток.

Выводы

1. На основании анализа и обобщения полученных нами результатов можно заключить, что в диапазоне изученного уровня доз в эксперименте на самцах крыс Wistar Han недеиствующей дозой тестируемого образца ЛЦТ (NOEL) является доза 0,3 мг/кг массы тела, минимально действующая доза (LOEL) соответствует 3 мг/кг массы тела. Максимально переносимая доза – 10 мг/кг массы тела.

2. Изученный ЛЦТ оказывает антиандрогенный эффект, характеризующийся нарушением процессов сперматогенеза и олигоспермией, а также изменением содержания тестостерона в сыворотке крови подопытных животных по сравнению с контролем.

3. Зависимость степени выраженности олигоспермии от дозы носит линейный характер, в то время как ответная реакция уровня содержания тестостерона на увеличение дозы является немонокотонной.

4. Анализ качественной и количественной характеристики наблюдаемых эффектов по окончании периодов экспозиции и восстановления позволяет предположить, что тестируемый ЛЦТ относится к необратимым ксеноагонистам эстрогенных рецепторов со средней степенью активности [64], вызывая повреждения клеток Сертоли и сперматогиоальной популяции герминативных клеток в зависимости от дозового уровня воздействия.

5. Параметры, характеризующие процессы сперматогенеза, и содержание тестостерона не достигли контрольного уровня за восстановительный период, что свидетельствует о необратимости антиандрогенного эффекта в течение 10 недель, а, возможно, и о полной необратимости наблюдаемых эффектов. Системный токсический эффект, индуцируемый максимальной испытанной дозой, можно признать обратимым.

6. Тест-система идентификации гонадотоксической активности является адекватным, высокочувствительным методологическим подходом при тестировании токсических эффектов эндокринных деструкторов.

Література

1. Du G, Shen O, Sun H, Fei J, Lu C, Song L, et al. Assessing hormone receptor activities of pyrethroid insecticides and their metabolites in reporter gene assays. *Toxicol Sci.* 2010 Jul;116(1):58-66.
2. Zhao M, Chen F, Wang C, Zhang Q, Gan J, Liu W. Integrative assessment of enantioselectivity in endocrine disruption and immunotoxicity of synthetic pyrethroids. *Environmental pollution.* 2010;158(5):1968-73.
3. Jin M, Li L, Xu C, Wen Y, Zhao M. Estrogenic activities of two synthetic pyrethroids and their metabolites. *Journal of Environmental Sciences.* 2010;22(2):290-6.
4. Kim CW, Go RE, Choi KC. Treatment of BG-1 ovarian cancer cells expressing estrogen receptors with lambda-cyhalothrin and cypermethrin caused a partial estrogenicity via an estrogen receptor-dependent pathway. *Toxicological research.* 2015;31(4):331.
5. Zhang Q, Zhang Y, Du J, Zhao M. Environmentally relevant levels of lambda-cyhalothrin, fenvalerate, and permethrin cause developmental toxicity and disrupt endocrine system in zebrafish (*Danio rerio*) embryo. *Chemosphere.* 2017;185:1173-80.
6. Das T, Ghosh R, Paramanik A. Dose-dependent hematological, hepatic and gonadal toxicity of cypermethrin in Wistar rats. *Toxicol Forensic Med Open J.* 2017;2(2):74-83.
7. Perry MJ, Venners SA, Barr DB, Xu X. Environmental pyrethroid and organophosphorus insecticide exposures and sperm concentration. *Reproductive Toxicology.* 2007;23(1):113-8.
8. Mathirajan VG, Natarajan K, Kuttalam S, Chandrasekaran S. Efficacy of lambda cyhalothrin (Karate 5 EC) against brinjal shoot and fruit borer (*Leucinodes orbonalis* Guen). *J. Pestic. Res.* 2000;12(1):117-9.
9. Fetoui H, Garoui EM, Zegha IE. Lambda-cyhalothrin-induced biochemical and histopathological changes in the liver of rats: ameliorative effect of ascorbic acid. *Exp. Toxicol. Pathol.* 2009;61(3):189-96.
10. Li H, Cheng F, Wei Y, Lydy MJ, You J. Global occurrence of pyrethroid insecticides in sediment and the associated toxicological effects on benthic invertebrates: an overview. *Journal of hazardous materials.* 2017;324:258-71.
11. Ben Abdallah F, Fetoui H, Zribi N, Fakhfakh F, Keskes L. Quercetin attenuates lambda-cyhalothrin induced reproductive toxicity in male rats. *Environmental toxicology.* 2013;28(12):673-80.
12. Memon SA, Shaikh S, Memon N, Shah M, Mal B, Shah N. Testicular toxicity of lambda cyhalothrin insecticide in male rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Sindh University Research Journal-SURJ (Science Series).* 2014;46(3).
13. Al-Sarar AS, Abobakr Y, Bayoumi AE, Hussein HI, Al-Ghothemi M. Reproductive toxicity and histopathological changes induced by lambda-cyhalothrin in male mice. *Environmental toxicology.* 2014;29(7):750-62.
14. Ghosh R, Banerjee B, Das T, Jana K, Choudhury SM. Antigonadal and endocrine-disrupting activities of lambda cyhalothrin in female rats and its attenuation by taurine. *Toxicology and industrial health.* 2018;34(3):146-57.
15. Ali A, Khan JA, Khaliq T, Javed I, Muhammad F, Aslam B, et al. Hematobiochemical disruptions by lambda-cyhalothrin in rats. *Vet. J.* 2014;34(1):54-7.
16. Oularbia HK, Daoudic NZ, Mouniab B, Yacinea O, Djennas N. Hematological and histopathological changes in the testes and seminal vesicle of rats following repeated exposure to lambda-cyhalothrin. *Agriculture and Food.* 2015;3:375-85.
17. Ghosh R, Das T, Paramanik A, Maiti Choudhury S. Lambda cyhalothrin elicited dose response toxicity on haematological, hepatic, gonadal and lipid metabolic biomarkers in rat and possible modulatory role of taurine. *Toxicol Forensic Med Open J.* 2016;1(2):42-51.
18. Li H, Fang Y, Ni C, Chen X, Mo J, Lv Y, et al. Lambda-cyhalothrin delays pubertal Leydig cell development in rats. *Environmental pollution.* 2018;242 (Pt A):709-17.
19. Saravanan R, Revathi K, Murthy P. B. Lambda cyhalothrin induced alterations in *Clarias batrachus*. *J Environ Biol.* 2009;30(2):265-70.
20. Shepelska NR, Kolianchuk YV. Doslidzhennia vplyvu chotyrokhn henerychnykh pestytsydiv liambda-tyshalotrynu na reproduktyvnu funktsiu samtsiv shchuriv Wistar Han. *Suchasni problemy toksykologii, kharchovoi ta khimichnoi bezpeky.* 2018;3:24-33. [in Ukrainian].
21. Guide for the care and use of laboratory animals. LAR Publication, National Academy Press. USA. 1996. 140 p.
22. OECD Principles of Good Laboratory Practice. ENV/MC/CHEM(98)17. Environment Directorate Organisation for Economic Cooperation and Development. Paris. 1998. 41 p.
23. Zhao M, Zhang Y, Liu W, Xu C, Wang L, Gan J. Estrogenic activity of lambda-cyhalothrin in the MCF-7 human breast carcinoma cell line. *Environmental toxicology and chemistry.* 2008;27(5):1194-200.
24. Fietz D, Ratzenböck C, Hartmann K, Raabe O, Kliesch S, Weidner W. Expression pattern of estrogen receptors alpha and beta and G-protein-coupled estrogen receptor 1 in the human testis. *Histochemistry and cell biology.* 2014;142(4):421-32.
25. Bernardino RL, Alves MG, Silva J, Barros A, Ferraz L, Sousa M. Expression of estrogen receptors alpha (ER-alpha), beta (ER-beta), and G protein-coupled receptor 30 (GPR30) in testicular tissue of men with Klinefelter syndrome. *Hormone and Metabolic Research.* 2016;48(06):413-5.
26. Lambard S, Galeraud-Denis I, Saunders PT, Carreau S. Human immature germ cells and ejaculated spermatozoa contain aromatase and oestrogen receptors. *Journal of molecular endocrinology.* 2004;32(1):279-89.
27. Bujan L, Mieusset R, Audran F, Lumbroso S, Sultan C. Increased oestradiol level in seminal plasma in infertile men. *Human Reproduction.* 1993;8(1):74-7.
28. Foucault P, Drosowsky MA, Carreau S. Andrology: Germ cell and Sertoli cell interactions in human testis: evidence for stimulatory and inhibitory effects. *Human Reproduction.* 1994;9(11):2062-8.
29. Chimento A, Sirianni R, Casaburi I, Pezzi V. Role of estrogen receptors and G protein-coupled estrogen receptor in regulation of hypothalamus-pituitary-testis axis and spermatogenesis. *Frontiers in endocrinology.* 2014;5:1.
30. Chimento A, Sirianni R, Delalande C, Silandre D, Bois C, Andò S, et al. 17beta-estradiol activates rapid signaling pathways involved in rat pachytene spermatocytes apoptosis through GPR30 and ERalpha. *Molecular and cellular endocrinology.* 2010;320(1-2):136-44.
31. Royer C, Lucas TF, Lazari MF, Porto CS. 17Beta-estradiol signaling and regulation of proliferation and apoptosis of rat Sertoli cells. *Biology of Reproduction.* 2012;86(4):108.
32. Zhai J, Lanclos KD, Abney TO. Estrogen receptor messenger ribonucleic acid changes during Leydig cell development. *Biology of reproduction.* 1996;55(4):782-8.
33. Bernardino RL, Costa AR, Martins AD, Silva J, Barros A, Sousa M, et al. Estradiol modulates Na+-dependent HCO3- transporters altering intracellular pH and ion transport in human Sertoli cells: a role on male fertility? *Biology of the Cell.* 2016;108(7):179-88.
34. Yang WR, Zhu FW, Zhang JJ, Wang Y, Zhang JH, Lu C, et al. PI3K/Akt Activated by GPR30 and Src Regulates 17beta-Estradiol-Induced Cultured Immature Boar Sertoli Cells Proliferation. *Reproductive Sciences.* 2017;24(1):57-66.
35. Schulster M, Bernie AM, Ramasamy R. The role of estradiol in male reproductive function. *Asian journal of andrology.* 2016;18(3):435.
36. Viñas R, Jeng YJ, Watson CS. Non-genomic effects of xenoestrogen mixtures. *International journal of environmental research and public health.* 2012;9(8):2694-714.
37. Watson CS, Gametchu B. Membrane-initiated steroid actions and the proteins that mediate them. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1999;220:9-19.
38. Watson CS, Jeng YJ, Guptarak J. Endocrine disruption via estrogen receptors that participate in nongenomic signaling pathways. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2011;127:44-50.
39. Li L, Haynes MP, Bender JR. Plasma membrane localization and function of the estrogen receptor alpha variant (ER46) in human endothelial cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003;100:4807-12.
40. Pappas TC, Gametchu B, Yannariello-Brown J, Collins TJ, Watson CS. Membrane estrogen receptors in GH3/B6 cells are associated with rapid estrogen-induced release of prolactin. *Endocrine.* 1994;2:813-22.

41. Pietras RJ, Levin ER, Szego CM. Estrogen receptors and cell signaling. *Science*. 2005;310(5745):51-3.
42. Pietras RJ, Szego CM. Cell membrane estrogen receptors resurface. *Nat. Med.* 1999;5:1330.
43. Watson CS, Campbell CH, Gametchu B. Membrane estrogen receptors on rat pituitary tumor cells: immunoidentification and responses to estradiol and xenoestrogens. *Exp. Physiol.* 1999;84:1013-22.
44. Alyea RA, Watson CS. Nongenomic mechanisms of physiological estrogen-mediated dopamine efflux. *BMC Neurosci.* 2009;10. DOI: 10.1186/1471-2202-10-59
45. Myers JP, Zoeller RT, vom Saal FS. A clash of old and new scientific concepts in toxicity, with important implications for public health. *Environ. Health Perspect.* 2009;117(11):1652-5.
46. Teuschler L, Klaunig J, Carney E, Chambers J, Conolly R, Gennings C, et al. Support of science-based decisions concerning the evaluation of the toxicology of mixtures: A new beginning. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 2002;36:34-9.
47. Soto AM, Rubin BS, Sonnenschein C. Interpreting endocrine disruption from an integrative biology perspective. *Mol. Cell Endocrinol.* 2009;304:3-7.
48. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR Jr, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine reviews.* 2012;33(3):378-455.
49. Sheehan DM, Willingham E, Gaylor D, Bergeron JM, Crews D. No threshold dose for estradiol-induced sex reversal of turtle embryos: how little is too much? *Environmental Health Perspectives.* 1999;107(2):155.
50. Sheehan DM, Vom Saal FS. Low dose effects of hormones: a challenge for risk assessment. *Risk Policy Report.* 1997;4:31-9.
51. Crews D, Bergeron JM, McLachlan JA. The role of estrogen in turtle sex determination and the effect of PCBs. *Environmental health perspectives.* 1995;103(7):73-7.
52. Vom Saal FS, Sheehan DM. Challenging risk assessment. *Forum for applied research and public policy.* University of Tennessee, Energy, Environment and Resources Center. 1998;13(3):11.
53. Bergeron JM, Crews D, McLachlan JA. PCBs as environmental estrogens: turtle sex determination as a biomarker of environmental contamination. *Environmental Health Perspectives.* 1994;102(9):780.
54. Bermudez O, Marchetti S, Pages G, Gimond C. Post-translational regulation of the ERK phosphatase DUSP6/MKP3 by the mTOR pathway. *Oncogene.* 2008;27(26):3685.
55. Zivadinovic D, Watson CS. Membrane estrogen receptor- α levels predict estrogen-induced ERK1/2 activation in MCF-7 cells. *Breast Cancer Research.* 2004;7(1):130-44.
56. Watson CS, Jeng YJ, Kochukov MY. Nongenomic signaling pathways of estrogen toxicity. *Toxicological sciences.* 2009;115(1):1-11.
57. Calabrese EJ. Hormesis: why it is important to toxicology and toxicologists. *Environmental Toxicology and Chemistry.* 2008;27(7):1451-74.
58. Ismail A, Nawaz Z. Nuclear hormone receptor degradation and gene transcription: an update. *IUBMB life.* 2005;57(7):483-90.
59. Leavy M, Trottmann M, Liedl B, Reese S, Stief C, Freitag B, et al. Effects of Elevated β -Estradiol Levels on the Functional Morphology of the Testis-New Insights. *Scientific reports.* 2017;7:39931.
60. Subhan F, Tahir F, Ahmad R, Khan ZD. Oligospermia and its relation with hormonal profile. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association.* 1995;45(9):246-7.
61. Vasquez JM, Ben-Nun I, Greenblatt RB, Mahesh VB, Keel BA. Correlation between follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, and testosterone with sperm cell concentration and motility. *Obstetrics and gynecology.* 1986;67(1):86-90.
62. Babu SR, Sadhni MD, Swarna M, Padmavathi P, Reddy PP. Evaluation of FSH, LH and testosterone levels in different subgroups of infertile males. *Indian Journal of Clinical Biochemistry.* 2004;19(1):45-9.
63. Dianne M. Creasy, Robert E. Chapin. Recovery and Reversibility of Injury. *Male Reproductive Toxicology in Fundamentals of Toxicologic Pathology.* 2018;3:459-516. Available from: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809841-7.00017-4>
64. Neubig RR, Spedding M, Kenakin T, Christopoulos A. International Union of Pharmacology Committee on Receptor Nomenclature and Drug Classification. XXXVIII. Update on terms and symbols in quantitative pharmacology. *Pharmacological reviews.* 2003;55(4):597-606.

НЕОБОРОТНІСТЬ АНТИАНДРОГЕННОГО ЕФЕКТУ ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНУ ПІСЛЯ ВІДНОВЛЮВАЛЬНОГО ПЕРІОДУ В ДОСЛІДЖЕННІ НА САМЦЯХ ЩУРІВ Wistar Han

Проданчук М. Г., Шепельська Н. Р., Колянчук Я. В., Євтушенко Т. В.

Резюме. Проведені нами раніше дослідження, показали, що при впливі на організм ссавців піретроїди володіють ендокринно-дизрапторними властивостями, викликаючи порушення репродуктивної системи.

Метою цих досліджень була ідентифікація небезпеки репродуктивної токсичності лямбда-цигалотрину (ЛЦТ), а також дослідження оборотності і/або необоротності виникаючих пошкоджень протягом відновлювального періоду.

Методи дослідження. Лямбда-цигалотрин 98,06% чистоти вводився *ex tempore* щодня, крім суботи та неділі, внутрішньшлунково за допомогою зонда трьом групам тварин в дозах 0,3; 3,0 і 10 мг/кг маси тіла протягом 11 тижнів. Після закінчення терміну експозиції частина самців відбиралася для дослідження параметрів сперми і рівня вмісту тестостерону в сироватці крові, а інші самці залишалися на відновлювальний період без експозиції протягом одного повного циклу сперматогенезу (70 днів). У всіх самців після експозиції і періоду відновлення досліджували морфо-функціональні показники стану статевих залоз і рівень вмісту загального тестостерону в сироватці крові. Визначали загальну кількість, а також абсолютну і відносну кількість рухливих сперматозоїдів, підраховували відсоток патологічних форм сперміїв. Реєстрували морфометричні показники сім'яників і придатків.

Результати. Вивчений ЛЦТ надає антиандрогенний ефект, який характеризується порушенням процесів сперматогенезу і олігоспермією, а також зміною вмісту тестостерону в сироватці крові піддослідних тварин в порівнянні з контролем. Дозозалежність ступеня вираженості олігоспермії та адинамії сперматозоїдів носить лінійний характер як до, так і після відновного періоду, помітно посилюючись після його закінчення. У той час як відповідна реакція рівня вмісту тестостерону на збільшення дози є немонотонною. Найбільш виражене статистично достовірне ($P < 0,01$) зниження рівня тестостерону по відношенню до контролю відзначається після закінчення експозиції при впливі дози 3,0 мг/кг маси тіла. При впливі мінімальної та максимальної доз має місце тенденція до зниження цього параметра в порівнянні з контролем. Після закінчення відновного періоду мінімальна і максимальна дози викликають тенденцію до підвищення вмісту тестостерону в порівнянні з контролем, в той час як середня доза ЛЦТ, як і раніше, вірогідно ($P < 0,05$) індукує зниження рівня вмісту цього гормону щодо контролю. Аналіз якісної і кількісної характеристики спостережуваних ефектів після закінчення періодів експозиції та відновлення дозволяє припустити, що досліджуваний ЛЦТ відноситься до

необоротних ксеноагоністам естрогенних рецепторів із середнім ступенем активності, викликаючи пошкодження клітин Сертолі і спермотогоніальної популяції гермінативних клітин в залежності від дозового рівня впливу. Параметри, що характеризують процеси сперматогенезу, і вміст тестостерону не досягнули контрольного рівня за відновлювальний період, що свідчить про незворотність антиандрогенного ефекту протягом 10 тижнів, а, можливо, і про повну необоротність спостережуваних ефектів. Системний токсичний ефект, індукований максимальною випробуваною дозою, що характеризувався зниженням маси тіла тварин, є оборотним.

В межах вивченого діапазону доз в експерименті на самцях щурів Wistar Han недіючої дозою тестованого зразка ЛЦТ (NOEL) є доза 0,3 мг/кг маси тіла, мінімально діюча доза (LOEL) відповідає 3 мг/кг маси тіла. Максимально переносима доза – 10 мг/кг маси тіла.

Висновки. Тест-система ідентифікації гонадотоксичної активності є адекватним, високочутливим методологічним підходом при тестуванні токсичних ефектів ендокринних деструкторів.

Ключові слова: лямбда-цигалотрин, щури Wistar, антиандрогенний ефект, відновлювальний період, необоротність.

НЕОБРАТИМОСТЬ АНТИАНДРОГЕННОГО ЭФФЕКТА ЛЯМБДА-ЦИГАЛОТРИНА ПОСЛЕ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ПЕРИОДА В ИССЛЕДОВАНИИ НА САМЦАХ КРЫС W1STAR HAN

Проданчук Н. Г., Шепельская Н. Р., Колянчук Я. В., Евтушенко Т. В.

Резюме. Проведенные нами ранее исследования, показали, что при воздействии на организм млекопитающих пиретроиды обладают эндокрин-дисрапторными свойствами, вызывая нарушения репродуктивной системы.

Целью настоящих исследований являлась идентификация опасности репродуктивной токсичности лямбда-цигалотрина (ЛЦТ), а также исследование обратимости и/или необратимости возникающих повреждений в течение восстановительного периода.

Методы исследования. Лямбда-цигалотрин 98,06 % чистоты вводился *ex tempore* ежедневно, кроме субботы и воскресенья, внутривентрикулярно с помощью зонда трем группам животных в дозах 0,3; 3,0 и 10 мг/кг массы тела в течение 11 недель. После окончания срока экспозиции часть самцов отбиралась для исследования параметров спермы и уровня содержания тестостерона в сыворотке крови, а остальные самцы оставались на восстановительный период без экспозиции в течение одного полного цикла сперматогенеза (70 дней). У всех самцов после экспозиции и периода восстановления исследовали морфо-функциональные показатели состояния половых желез и уровень содержания общего тестостерона в сыворотке крови. Определяли общее количество, а также абсолютное и относительное количество подвижных сперматозоидов, подсчитывали процент патологических форм спермиев. Регистрировали морфометрические показатели семенников и придатков.

Результаты. Изученный ЛЦТ оказывает антиандрогенный эффект, характеризующийся нарушением процессов сперматогенеза и олигоспермией, а также изменением содержания тестостерона в сыворотке крови подопытных животных по сравнению с контролем. Дозозависимость степени выраженности олигоспермии и адинамии сперматозоидов носит линейный характер как до, так и после восстановительного периода, заметно усиливаясь по окончании периода восстановления. В то время как ответная реакция уровня содержания тестостерона на увеличение дозы, является немонотонной. Наиболее выраженное статистически достоверное ($P < 0,01$) снижение уровня тестостерона по отношению к контролю отмечается по окончании экспозиции при воздействии дозы 3,0 мг/кг массы тела. При воздействии минимальной и максимальной доз имеет место тенденция к понижению этого параметра по сравнению с контролем. По истечении восстановительного периода минимальная и максимальная дозы вызывают тенденцию к повышению содержания тестостерона по сравнению с контролем, в то время как средняя доза ЛЦТ, по-прежнему, достоверно ($P < 0,05$) индуцирует снижение уровня содержания этого гормона относительно контроля. Анализ качественной и количественной характеристики наблюдаемых эффектов по окончании периодов экспозиции и восстановления позволяет предположить, что тестируемый ЛЦТ относится к необратимым ксеноагонистам эстрогенных рецепторов со средней степенью активности, вызывая повреждения клеток Сертоли и спермотогонической популяции герминативных клеток в зависимости от дозового уровня воздействия. Параметры, характеризующие процессы сперматогенеза, и содержание тестостерона не достигли контрольного уровня за восстановительный период, что свидетельствует о необратимости антиандрогенного эффекта в течение 10 недель, а, возможно, и о полной необратимости наблюдаемых эффектов. Системный токсический эффект, индуцируемый максимальной испытанной дозой и характеризовавшийся снижением массы тела животных, является обратимым.

В пределах изученного диапазона доз в эксперименте на самцах крыс Wistar Han недействующей дозой тестируемого образца ЛЦТ (NOEL) является доза 0,3 мг/кг массы тела, минимально действующая доза (LOEL) соответствует 3 мг/кг массы тела. Максимально переносимая доза – 10 мг/кг массы тела.

Выводы. Тест-система идентификации гонадотоксической активности является адекватным, высокочувствительным методологическим подходом при тестировании токсических эффектов эндокринных деструкторов.

Ключевые слова: лямбда-цигалотрин, крысы Wistar, антиандрогенный эффект, восстановительный период, необратимость.

IRREVERSIBILITY OF ANTIANDROGENIC EFFECT OF LAMBDA-CYHALOTHRIN AFTER THE RECOVERY PERIOD IN THE STUDY ON MALE WISTAR HAN RATS

Prodanchuk N. G., Shepelskaya N. R., Kolianchuk Y. V., Evtushenko T. V.

Abstract. Previously conducted studies showed endocrine-disruptor properties of pyrethroids when exposed to mammals, causing disturbances in the reproductive system.

The purpose of these studies was to identify the hazard of lambda cyhalothrin (LCT) reproductive toxicity, as well as to study the reversibility and/or irreversibility of the resulting damage during the recovery period.

Research methods. Lambda-cyhalothrin 98.06% of purity was administered *ex tempore* daily, except Saturday and Sunday, by oral gavage to three groups of animals in doses 0,3; 3,0 and 10 mg/kg of body weight for 11 weeks. After the expiry of the exposure period, part of the males was selected to study the parameters of sperm and blood serum testosterone levels, while the remaining males were used for a recovery period without exposure for one full cycle of spermatogenesis (70 days). Morpho-functional indicators of the gonad state and the level of total testosterone in the blood serum were studied in all males after exposure and recovery period. The total amount and the absolute and relative number of motile sperm were determined, the percent of sperm abnormal forms was calculated. Morphometric parameters of testes and epididymis were recorded.

Results. Investigated LCT causes antiandrogenic effect which characterized by impaired of spermatogenesis and oligospermia, as well as a change in the testosterone content in the blood serum of experimental animals compared to the control. Dose dependence of the severity of oligospermia and spermatozoa adynamia is linear in nature both before and after the recovery period, increasing markedly at the end of the recovery period. While the response level of testosterone to increase of the dose is non-monotonic. The most pronounced statistically significant ($P < 0.01$) decrease in the level of testosterone relative to the control is noted at the end of exposure at the dose of 3.0 mg/kg of body weight. When exposed to the minimum and maximum doses, there is a tendency for this parameter to decrease as compared with the control. After the recovery period, the minimum and maximum doses cause the tendency to increase in testosterone compared with the control, while the middle dose of LCT, significantly ($P < 0.05$) induces a decrease in the content of this hormone relative to the control. The analysis of the qualitative and quantitative characteristics of the observed effects at the end of the exposure and recovery periods allows to presume that the tested LCT is irreversible xeno-agonists of estrogenic receptors with an intermediate degree of activity, causing damage to Sertoli cells and the spermatogonial population of the germinative cells, depending on the dose level of exposure. The parameters characterizing the processes of spermatogenesis, and the testosterone content did not reach the control level during the recovery period, this indicates the irreversibility of the antiandrogenic effect for 10 weeks, and possibly the complete irreversibility of the observed effects. The systemic toxic effect, induced by the maximum dose tested and characterized by a decrease in the animals body weight, is reversible.

Within the studied range of doses in the experiment on the males of Wistar Han rats, no-observed effect level (NOEL) of LCT is the dose of 0,3 mg/kg of body weight, the low-observed effect level (LOEL) is 3 mg/kg of body weight. Maximum tolerated dose is 10 mg/kg of body weight.

Conclusions. The test system for the gonadotoxic activity identification is an adequate, highly sensitive methodological approach for testing the toxic effects of endocrine-disruptors.

Key words: lambda-cyhalothrin, Wistar rats, anti-androgenic effect, recovery period, irreversibility.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 20.11.2018 року

DOI 10.29254/2077-4214-2018-4-2-147-181-186

UDC 616.714+616.831+616.216]-001.45-089:355.422

^{1,2}Sirko A. G., ²Pilipenko G. S., ³Tonchiev M. D.

SURGICAL TREATMENT OF COMBAT CRANIOCEREBRAL GUNSHOT WOUNDS COMBINED WITH PARANASAL SINUSES INJURY

¹Dnipropetrovsk Medical Academy, State Institution, Ministry of Healthcare of Ukraine (Dnipro)

²Municipal Institution, Mechnikov Dnipropetrovsk Regional Clinical Hospital (Dnipro)

³Municipal Institution, Sklifosovskyi Poltava Regional Clinical Hospital (Poltava)

neurosirko75@gmail.com

Publication relation to planned scientific research projects. This paper is a fragment of the research thesis work: Development of Methods of Diagnosis, Treatment, and Outcomes Forecast in Acute, Intermediate, and Distant Period of Traumatic Brain Injury and Craniocerebral Wounds, subject code: IH. 22.17, state registration number 0117U006495.

Introduction. Skull base injuries caused by high-speed destruction objects during military operations are fundamentally different from the most injuries of civilian population. Two important aspects regarding

combat-related injuries include weapons kinetics and characteristics of the most common wounds [1]. During Operation Iraqi Freedom and Operation Enduring Freedom, 25% to 40% of American patients had head, face, or neck wounds [2,3]. Skull and brain gunshot wounds were observed in 33.5% of all gunshot wounds of different head parts in local armed conflict in the Eastern Ukraine in 2014 [4,5]. High percentage of head and neck injuries is due to the fact that head and neck are not protected by body armors which are used nowadays by the military in the field [6].