

ПРОБЛЕМА ОЦІНКИ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТІ ПЕСТИЦИДІВ

Вступ. У статті наведено результати досліджень гематотоксичності пестицидів, що на сучасному етапі набувають особливої значущості у зв'язку з їх широким використанням. Отримані дані свідчать про необхідність лабораторного контролю за ефективністю та безпекою використання і накопичування пестицидів у навколишньому середовищі та в організмі людей і тварин, тому обґрунтовують актуальність профілактики побічної дії пестицидних препаратів. Автор дійшов висновку, що при проведенні гематологічних досліджень з діагностичною метою потрібно враховувати зміни, що виникають у системі крові під дією потенційних токсикантів, у тому числі лікарських засобів. Для профілактики гематотоксичних ефектів при фармакотерапії слід строго дотримуватися дозованих режимів та схем застосування.

Необхідність вивчення стану системи крові диктується насамперед її важливістю для підтримання сталості внутрішнього середовища організму і ризиком виникнення різноманітних патологічних станів при порушенні функціонування системи крові. Особливо потрібно відзначити актуальність диференційної діагностики уражень крові та захворювань, що перебігають з лімфопроліферативним і автоімунним синдромом. З огляду на це, необхідно відмітити важливість диференційної діагностики лейкоїдних реакцій, що виникають при дії на організм потенційних токсикантів.

Сучасний стан контролю побічної дії пестицидів не дає можливості об'єктивно оцінити значимість проблеми лікарських і пестицидних токсикозів та спричинених ними постінтоксикаційних ускладнень, у тому числі небезпеки гематотоксичних ефектів. Потенційна небезпека гематотоксичних ускладнень полягає в порушенні основних функцій крові.

Мета дослідження – відзначити важливість дослідження та більш глибокого вивчення процесів, що виникають при дії на систему крові потенційно небезпечних хімічних речовин та можуть призводити до розвитку гематологічних дисфункцій.

Висновок. Встановлено дію речовин різних груп пестицидів на систему крові, виявлено порушення гематологічних показників периферичної крові та їх зв'язок з морфологічними показниками за умов впливу потенційних токсикантів, що має принципове значення в діагностиці гематотоксичних ефектів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **кров; система крові; гематотоксичність; пестициди; інтоксикація; лімфоцити.**

Створення оптимальних умов для реалізації потенціалу кожного громадянина впродовж усього життя та досягнення адекватних стандартів якості життя і благополуччя населення є одним з основних завдань Стратегії сталого розвитку "Україна-2020", затвердженої Указом Президента України від 12 січня 2015 р. № 5, і частиною зобов'язань у рамках Угоди про асоціацію між Україною та Європейським Союзом.

Проблема охорони навколишнього середовища на даний час є не тільки актуальною, але і глобальною. Зокрема, необхідність широкого використання пестицидів з метою підвищення врожайності сільськогосподарських культур призвела до виникнення небезпеки інтоксикації

© Т. В. Усенко, 2017.

населення внаслідок накопичення отрутохімікатів у різних об'єктах навколишнього середовища.

Як показав аналіз останніх досліджень, токсикологічна оцінка стану крові та гематопоетичної системи є обов'язковою складовою при обґрунтуванні їх безпечності для здоров'я людини. Дослідження минулих років довели, що однією з гомеостатичних систем, найбільш чутливих до дії різних несприятливих фізичних, хімічних, біологічних чинників, є система крові [1, 2]. Оскільки кров – ключова гомеостатична система, то за умов інтоксикації вона зазнає певних впливів разом з іншими тканинами, а гематологічні параметри є важливим інтегральним показником фізіологічного і клінічного стану організму [2–5]. Дослідження системи крові у

контексті її участі в забезпеченні компенсаторно-адаптивних реакцій організму на дію токсичних чинників є надзвичайно важливим для розуміння механізмів виникнення та розвитку патологічних порушень клітинного і тканинного рівнів. Також відомо, що отруєння організму хлорпірифосом (ХПФ), особливо в гострих формах, може спричиняти, поміж інших ефектів, виникнення гіпоксичних станів [6, 7]. У зв'язку з цим, формені елементи крові (ФЕК) є особливо цікавим об'єктом для вивчення.

Пестициди поділяють на групи залежно від того, які організми вони уражають. Пестициди – речовини, які застосовують для боротьби зі шкідливими організмами. Шкідливою може вважатися будь-яка тварина, рослина чи інший організм.

Протягом століть люди винайшли різні способи боротьби зі шкідниками та бур'янами. Такі способи, як сівозміна, осушення боліт, прополка, пастки для шкідників та сітки від комах, можуть вважатися класичними і використовуються досі. Однак сьогодні цю проблему намагаються вирішувати за допомогою пестицидів. Застосування пестицидів дозволяє отримувати стабільні врожаї і обмежувати поширення інфекцій, що передаються тваринами-переносниками, наприклад малярії та висипного тифу. Однак непродумане використання пестицидів має негативні наслідки [8]. Воно призводить до появи стійких до них видів організмів, особливо серед комах; губить хижаків (природних ворогів шкідників) та інших корисних тварин. Забруднюючи навколишнє середовище, пестициди загрожують і людині: зараз їх виявляють навіть у ґрунтових водах.

Гербіциди застосовують проти бур'янів, бактеріциди – проти бактерій, фунгіциди – проти паразитичних грибів, альгіциди – проти водоростей. Для боротьби з тваринами-шкідниками використовують інсектициди (проти комах), акарициди (проти кліщів), родентициди (проти гризунів), авіциди (проти птахів) тощо. У зв'язку з цим, проведення хімізації сільського господарства на даний час не можливе без ретельного дослідження впливу нових зразків добрив, пестицидів, дефоліантів на організм людини і тварин. Крім того, необхідно створити такі хімічні засоби захисту рослин від бур'янів і шкідників, які мають мінімальну токсичність [1–4].

Кров є засобом транспорту речовин і, разом з лімфою та міжклітинною рідиною, належить до внутрішнього середовища організму. Кров бере участь у транспорті речовин, сприяє виведенню продуктів метаболізму, здійснює захист від чужорідних білків та небілкових чинників, впливає на регуляцію різноманітних функцій організму.

Кров – це рідка тканина, яка складається з багатьох різних типів спеціалізованих клітин,

необхідних для нормального функціонування організму. Разом із червоним кістковим мозком (КМ), який є основним органом кровотворення, селезінкою, що виконує функції з елімінації ФЕК та їх депонування, тимусом та лімфатичними вузлами периферична кров утворює систему, основні завдання якої направлені на регуляцію і підтримання гомеостазу внутрішнього середовища організму.

Необхідність вивчення стану системи крові диктується насамперед її важливістю для організму в цілому і ризиком виникнення різноманітних патологічних станів. Порушення функцій одного чи декількох типів клітин крові може призводити до розвитку анемії, розладів коагуляції та онкологічних захворювань. Так, за статистикою, лише в Європейському Союзі, за оцінками Європейської асоціації гематологів (European Hematologists Association) та даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у 2015 р. 80 млн чоловік мали захворювання крові; 115 тис. осіб помирає щороку від гематологічних хвороб і 50 млн дітей та підлітків мають анемії різного типу. Відповідно до європейського реєстру, саме рак крові (лейкемія, ходжкінська та неходжкінська лімфоми, множинна мієлома) займає третє місце за поширеністю після раку легень і колоректального раку [8–10]. За даними Міністерства охорони здоров'я України за 2015 р.: протягом 2010–2014 рр. спостерігали підвищення захворюваності населення на хвороби крові та кровотворних органів (на 7,6 %) [10]. Така ситуація зумовлена певними змінами в екології, впливом негативних чинників зовнішнього середовища, таких, як іонізуюче випромінювання, хімічні речовини та пестициди, які широко застосовують у сільському господарстві [11].

Завдяки високій проліферативній здатності, мітотичній активності кровотворної тканини й участі її в обмінних процесах організму, кров більшою чи меншою мірою піддається негативному впливу ксенобіотиків. Незалежно від шляхів абсорбції (інгаляційно, перорально чи дермально), швидкості метаболізму та екскреції всі хімічні речовини надходять у кров'яне русло, контактують із клітинами крові й можуть провокувати їх пошкодження, змінювати кількісний склад і вибірково порушувати функції [7].

Оскільки понад 90 % усіх ФЕК становлять еритроцити, які значною мірою відображають фізіолого-патологічні процеси та зміни в інтоксикованому організмі через їх поліфункціональність і тісну взаємодію з більшістю тканин і органів, оцінка їх стану, резистентності є дуже важливою. На жаль, не надто численні наявні літературні дані стосовно гематологічних пара-

метрів тварин щодо дії ХПФ є неоднозначними, а досить часто і суперечливими [8–12].

Гематотоксичні ефекти можуть бути поділені на первинні (прямі) та вторинні (непрямі). Механізми розвитку первинних ятрогенних ксенобіотиків – індукованих дискразій крові у людей недостатньо зрозумілі та важкі в оцінці й належать до найбільш поширених побічних ефектів від лікарської терапії. Первинне пошкодження КМ чи ФЕК хімічними речовинами є важким та, часом, незворотним процесом. Так, наприклад, при високій інтенсивності токсичної дії можливе найбільш глибоке пошкодження кровотворних органів, що може проявлятися тотальним пригніченням кровотворення, порушенням проліферації на рівні стовбурових клітин КМ, поліпотентних клітин та ранніх попередників гематопоезу (бластів). Вторинні гематотоксичні ефекти є або наслідком ураження інших тканин організму, або системними порушеннями. Зокрема, анемія як наслідок хронічних запальних станів; кількісні й морфологічні зміни циркулюючих лейкоцитів за умов інфекційних, вірусних чи алергічних процесів; порушення клітинного складу КМ та ін. [5, 13–16]. Тому така властивість клітин крові відображати широкий діапазон дозволяє ретельно контролювати гематологічні показники впродовж токсикологічних досліджень.

Токсичні ефекти, при яких змінюється картина крові, можуть проявлятися через декілька різних механізмів. Ксенобіотики можуть уражати лише циркулюючі еритроцити в судинному руслі та провокувати руйнування червоних кров'яних тілець, що, у свою чергу, призведе до розвитку гемолітичної анемії. Деякі хімічні речовини здатні скорочувати тривалість життя еритроцитів за рахунок саме підвищення їх гемолізу. Деякі хімічні речовини порушують вихід зрілих лейкоцитів з КМ у периферичну кров [10, 17]. Таке блокування призводить до “старіння” крові: клітини, що циркулюють у кров'яному руслі, не справлятимуться зі своїми функціями і набуватимуть дегенеративних ознак. Або ж навпаки, провокують вихід молодих, незрілих форм у периферичну кров, що проявлятиметься зсувом лейкоцитарної формули вліво. Хімічні речовини можуть впливати на процеси проліферації та диференціації клітин у КМ; порушувати синтез гемоглобіну, викликаючи порфірію і гемолітичну або сидеробластну анемію; впливати на процеси окиснення гемоглобіну, в результаті чого утворюється токсичний метгемоглобін. Ксенобіотики можуть впливати на клітини крові на субклітинному рівні, порушуючи метаболічні процеси в них; уражати строму КМ, яка виконує трофічну та захисну функції, і мікрооточення, що

забезпечує підтримання функції гематопоетичних клітин з оновлення [8, 11, 18].

Питання токсичної дії фосфорорганічних сполук на організм тварин і людини інтенсивно вивчають від початку їх застосування в господарстві, переважно як інсектицидних препаратів широкого спектра дії [19].

Одним із найвідоміших їх представників є хлорпірифос ($C_9H_{11}Cl_3NO_3PS$). Це фосфорорганічна сполука, яка широко відома перш за все як діюча речовина багатьох популярних інсектицидних препаратів. Механізми токсичної дії ХПФ не обмежуються лише притаманною всім фосфорорганічним сполукам антихолінестеразною дією, але є також спряжені з іншими фізіологобіохімічними процесами [19]. Цю сполуку, в чистому вигляді та як діючу речовину низки комплексних агрохімічних засобів, унаслідок низької вартості й водночас високої пестицидної ефективності використовують у сільському господарстві України у великій кількості, що створює ризик токсичного впливу ХПФ на органи та тканини тварин і людей [19–21]. Особливо актуальним є дослідження первинних токсичних реакцій організму при хронічній дії низьких доз ХПФ на активність ензимів та гематологічних параметрів.

Дослідження, проведені на самцях білих лабораторних щурів, показали, що гостра інтоксикація щурів ХПФ у дозі 50 мг/кг упродовж першої години після введення спричиняла: зростання кількості лейкоцитів на 29,1 %, еритроцитів – на 9 %, вмісту гемоглобіну – на 6,3 % порівняно з контролем через 15 хв після інтоксикації. Відзначали зменшення кількості тромбоцитів через 15 хв на 21,6 %, через 30 хв – на 26,2 %, через 45 хв – на 53,3 % і через 60 хв – на 56,0 % порівняно з контрольними значеннями; зниження резистентності основного пулу еритроцитів до кислотного гемолізу в групі E1 [22]. Виявлені зміни ензиматичної активності, показників протеїнового обміну в крові й еритроцитарних параметрів досліджуваних тварин за дії хлорпірифосу можуть бути використані як додаткові параметри оцінки токсичного впливу цієї та інших фосфорорганічних сполук на організм ссавців [22]. Виявлені зміни досліджуваних ензиматичної активності, показників протеїнового обміну в крові й еритроцитарних показників свідчать про багатовекторність токсичної дії ХПФ і можуть бути застосовані як додаткові маркери оцінки токсичного впливу цієї та інших фосфорорганічних сполук на організм ссавців.

Вплив гербіцидів та іонів міді призводить до змін гематологічних показників коропа (концентрація гемоглобіну, кількість еритроцитів, кольоровий показник, кількісне співвідношення різних форм лейкоцитів).

Аналіз гематологічних показників дозволив судити не тільки про стан циркулюючої крові, але якоюсь мірою і про гемопоез. Ступінь змін показників білих кров'яних тілець залежить від дози, способу, кратності введення пестициду.

Морфологічні дослідження. Визначення кількості лейкоцитів крові й, особливо, лейкограма є важливими методами дослідження, що мають значення в діагностиці багатьох захворювань різної локалізації [22–24]. Зміни лейкоцитарної формули супроводжують багато захворювань і нерідко є неспецифічними. Проте діагностичне значення даного дослідження велике, оскільки воно дає уявлення про тяжкість стану та ефективність проведеного лікування.

Функціональні можливості системи циркулюючої крові досліджують за характером кількісних змін її чисельних елементів [25]. Організм прагне створити те оптимальне внутрішнє середовище, яке повинно нівелювати вплив на організм внутрішніх і зовнішніх чинників. Однією з таких реакцій є кількісні та якісні зміни клітинного складу крові [26].

Надзвичайно важливим для лабораторної діагностики ряду захворювань є визначення зсуву лейкоцитарної формули [24]. Ендо- та екзотоксини порушують загальний гомеостаз організму, що призводить до морфологічних і функціональних змін у складі формених елементів крові [1]. Гострі та хронічні отруєння можуть спричинити розвиток інтоксикації такими речовинами. Наслідки визначаються дозою, умовами дії, індивідуальною чутливістю до токсиканта, тривалістю життя зрілих ФЕК та проявляються панцитопенією, лімфопенією, апластичною анемією, мієлоїдною метаплазією, лейкомоїдними реакціями і справжньою лейкемією [14]. Ізольоване зменшення числа формених елементів одного типу спостерігають при інтоксикаціях надзвичайно рідко. Як правило, про апластичну анемію, токсичний агранулоцитоз, токсичну тромбоцитопенію кажуть у тих випадках, коли зниження кількості клітин даного типу є основною гематологічною ознакою отруєння [26–30]. Зменшення числа ФЕК може бути результатом дії багатьох токсикантів, у тому числі лікарських речовин, промислової отрути і речовин природного походження.

Для оцінки рівня інтоксикації використовують метод виявлення комплексу дегенеративних змін в ядрах і цитоплазмі нейтрофілів периферичної крові. Він включає визначення наявності фрагментації та пікнозу в ядрах, вакуолізації і токсигенної зернистості в цитоплазмі, плазмоцитозу цитоплазми, зменшення розміру клітин. Перераховані вище дегенеративні зміни в ядрах і цитоплазмі нейтрофілів є морфологічними оз-

наками апоптозу [18]. В гранулярному апараті еозинофілів зосереджена велика кількість біологічно активних сполук, які забезпечують функціональну активність. Порушення гранулярного апарату можуть бути однією з причин дисфункції лейкоцитів, послаблення резистентності й імунореактивності організму [12].

Цитохімічні дослідження. Важливу інформацію про внутрішньоклітинний обмін можна отримати, використовуючи цитохімічні методи.

Цитохімічні методи дослідження дозволяють виявити морфофункціональні порушення на початкових етапах патологічного процесу і використовувати цитохімічні параметри лейкоцитів як високочутливий тест ранньої діагностики токсичних змін [1]. Багато вчених відзначило зв'язок між зміною функціонального стану клітин і структурно-цитохімічними зрушеннями в цитоплазмі [9, 29]. Цитоплазматична зернистість – дзеркало функціональної активності гранулоцитів крові. Однією з основних функцій нейтрофілів є елімінація чужорідних агентів [21, 31–33]. Антибактеріальні системи нейтрофільних лейкоцитів локалізовані в їх цитоплазматичній зернистості [29].

Цитохімічні методи дослідження являють собою мікрохімічний аналіз клітинних структур. Ці дослідження дають можливість визначити хімічний склад клітин, виявити зміни метаболізму клітин у період їх функціональної активності й при розвитку патологічних процесів [24, 34–36].

Сучасні гістохімічні методи дослідження дозволяють встановити приналежність клітинних елементів крові й кісткового мозку до того чи іншого кровотворного ряду і визначити ступінь їх зрілості [12, 37]. Цитохімічні дослідження незрілих і зрілих форм гемопоезу спираються на сучасні досягнення в пізнанні клітинних основ нормального кровотворення [38].

При гематологічному дослідженні у тварин, яким було введено мідь, через 7 діб реєстрували лейкоцитоз ($p < 0,05$) зі зсувом нейтрофільного ряду клітин праворуч на тлі лімфоцитозу ($p < 0,05$), моноцитозу ($p < 0,05$), еозинофілії ($p < 0,05$) і базофілії ($p < 0,05$). Паралельно із цим реєстрували пригнічення еритроїдного відростка кровотворення ($p < 0,05$). Заслужують на увагу якісні зміни клітин крові. При перегляді мазків крові через 7 діб після введення пестицидів відзначають переважання малих і середніх популяцій лімфоцитів, реєструють клітини з фрагментованими ядрами і гіпохромні еритроцити [39, 40]. Гостре отруєння циперметрином супроводжується розвитком лейкопенії ($p < 0,05$) та еритропенії ($p < 0,05$), проте вміст гемоглобіну порівнюють зі значеннями контрольної групи. У структурі самої лейкограми частка лімфоцитів не змінюється, однак більшою мірою превалю-

ють вузькоцитоплазмові клітини ($p < 0,05$). При цьому зростає кількість клітин Гумпрехта [38, 40], що свідчить про зміну функціональних можливостей мембран клітин. Знижується відносний вміст нейтрофілів ($p < 0,05$). У мазках крові з'являються молоді нейтрофіли ($p < 0,05$), збільшується кількість паличкоядерних форм ($p < 0,05$), а сегментоядерних – зменшується ($p < 0,05$). Зазначені зміни супроводжуються розвитком відносної еозинофілії ($p < 0,05$). Істотно зростає кількість клітин з морфологічними ознаками апоптозу (незруйнована клітинна мембрана при явищах каріопікнозії та вакуолізації цитоплазми). Зазначені гематотоксичні ефекти пестицидів вказують на можливість розвитку вторинних імунодефіцитів у тварин у постінтоксикаційний період [11, 34].

Тривала дія різних хлорорганічних (наприклад, азінфос, паратіон і малатіон) та фосфорорганічних (ліндан, дихлородифеніл трихлоретан і хлордан) класів пестицидів призводить до тривалої гематотоксичності в людини. Ці класи пестицидів впливають на гематологічні параметри, а саме гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, ретикулоцити і нейтрофіли, порівняно зі звичайним контролем. У культурі клітин гемопоетичних колоній зменшується кількість колонієутворювальних одиниць попередників еритроїдного ряду клітин (CFU-E), блоку формування бляшок еритроїдів (BFU-E), колонієутворювальних одиниць попередників гранулоцитарного і моноцитарного рядів клітин (CFU-GM) та ранніх попередників колонієутворювальних одиниць усіх відростків кровотворення (GFU-GEMM). Такі результати досліджень підтверджують індукцію гематотоксичності на рівні поліпотентних клітин кісткового мозку, яка проявляється супресією нормального гемопоезу [35].

З огляду на швидке зростання сільськогосподарського застосування хімічних речовин, добрив і пестицидів, оцінка їх гематотоксичного потенціалу пов'язана з необхідністю забезпечувати достатню безпеку для людини та довкілля загалом. Вивчення морфологічних і цитохімічних показників периферичної крові при інтоксикаціях має вагоме значення для усунення помилок під час діагностики захворювань системи крові. Особливо важливою є диференційна діагностика лейкемоїдних реакцій, що виникають при дії на організм тварин і людини потенційних токсикантів, і лімфопроліферативних захворювань [1–3].

ВИСНОВКИ. Встановлено дію речовин різних груп пестицидів на систему крові, виявлено порушення гематологічних показників периферичної крові та їх зв'язок з морфологічними показниками за умов впливу потенційних токсикантів, що має принципове значення в діагностиці гематотоксичних ефектів.

Результати досліджень набувають особливої значущості у зв'язку з широким використанням пестицидів. Вони свідчать про необхідність лабораторного контролю за ефективністю та безпекою використання і накопичування пестицидів у навколишньому середовищі та в організмі людей і тварин, тому обґрунтовують актуальність профілактики побічної дії пестицидних препаратів. При проведенні гематологічних досліджень з діагностичною метою потрібно враховувати зміни, що виникають у системі крові під дією потенційних токсикантів, у тому числі лікарських засобів. Для профілактики гематотоксичних ефектів при фармакотерапії слід строго дотримуватися дозованих режимів та схем застосування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Корнута Н. О. Методичні підходи до оцінки прояву токсичного ефекту пестицидів на вагітних самиць і розвиток плода лабораторних тварин / Н. О. Корнута // Совр. проблемы токсикологии. – 2009. – № 1. – С. 30–31.
2. Новицкий В. В. Молекулярные основы дизрегуляции программированной гибели лимфоцитов при хронической вирусной инфекции / В. В. Новицкий, Н. В. Рязанцева, О. Б. Жукова // Бюлл. Сибир. медицины. – 2006. – № 2. – С. 23–34.
3. Основи екології й безпеки товарів народного споживання / М. В. Нечипорук, В. М. Кобрін, В. В. Вамболь, О. О. Поліщук. – К., 2008. – 107 с.
4. Салига Ю. Т. До вивчення деяких параметрів системи антиоксидантного захисту та перекисного окиснення ліпідів у крові щурів за токсичної дії хлорпірифосу / Ю. Т. Салига, В. П. Росаловський // Укр. морфол. альм. – 2012. – 10, № 3. – С. 94–95.
5. Салига Ю. Т. Показники антиоксидантної системи у головному мозку щурів, інтоксикованих хлорпірифосом / Ю. Т. Салига // Біол. студії. – 2013. – 7, № 3. – С. 85–96.
6. Салига Ю. Вплив хлорпірифосної інтоксикації на біохімічні та еритроцитарні параметри крові щурів / Ю. Салига, В. Росаловський // Вісн. Львів. ун-ту. Серія біологічна. – 2016. – Вип. 71. – С. 56–64.

7. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2015 рік / за ред. В. В. Шафранського. – К., 2016. – 453 с.
8. Ambali S. F. Hemotoxicity induced by chronic chlorpyrifos exposure in wistar rats: mitigating effect of vitamin C / S. F. Ambali, J. O. Ayo, K. A. Esievo // *Vet. Med. Int. Vol.* – 2011. – № 2011. – P. 1–7.
9. Costa L. G. Current issues in organophosphate toxicology / L. G. Costa // *Clin. Chim. Acta.* – 2006. – **366**, 1. – P. 1–13.
10. Ahmad L. Toxicopathological effects of cypermethrin upon male reproductive system in rabbits / L. Ahmad, A. Khan, M. Khan // *Pest. Biochem. Physiol.* – 2012. – **103**. – P. 194–201.
11. Akhtar N. Insecticide induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats / N. Akhtar // *J. Appl. Toxicol.* – 1996. – **16**. – P. 397–400.
12. Amarasekare K. G. Laboratory bioassays to estimate the lethal and sublethal effects of various insecticides and fungicides on *Deraeocoris brevis* (Hemiptera: Miridae) / K. G. Amarasekare // *J. Econ. Entomol.* – 2013. – **106**. – P. 776–785.
13. Basir A. Toxicopathological effects of lambda-cyhalothrin in female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) / A. Basir // *Human Exp. Toxicol.* – 2011. – **30**. – P. 591–602.
14. Bradberry S. M. Poisoning due to pyrethroids / S. M. Bradberry // *Toxicol. Rev.* – 2005. – **24**. – P. 93–106.
15. Brander S. M. The in vivo estrogenic and in vitro anti-estrogenic activity of permethrin and bifenthrin / S. M. Brander // *Environ. Toxicol. Chem.* – 2013. – **31**. – P. 2848–2855.
16. Dahamna S. Evaluation of the toxicity of cypermethrin pesticide on organs weight loss and some biochemical and histological parameters / Dahamna S. // *Commun. Agric Appl. Biol. Sci.* – 2011. – **76**. – P. 915–921.
17. Diamanti-Kandarakis E. Endocrine disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement / E. Diamanti-Kandarakis // *Endocr. Rev.* – 2009. – **30**. – P. 293–342.
18. Glynn P. A. Mechanism for organophosphate-induced delayed neuropathy / P. A. Glynn // *Toxicol. Lett.* – 2006. – No. 1. – P. 94–98.
19. Salyha Y. Biological effects assessment of chlorpyrifos and some aspects of its neurotoxicity / Y. Salyha // *Visn. Lviv Univ. Biol. Ser.* – 2010. – Is. 54. – P. 3–14.
20. Salyha Y. Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in vitro / Y. Salyha // *Neurophysiol.* – 2013. – **45**, No. 3. – P. 193–199.
21. Savithri Y. Changes in hematological profiles of albino rats under chlorpyrifos toxicity / Y. Savithri, P. R. Sekhar, J. P. Doss // *Inter. J. Pharma Bio. Sci.* – 2010. – **1**, No. 3. – P. 1–7.
22. Plumbagin induces apoptosis via the p53 pathway and generation of reactive oxygen species in human osteosarcoma cells / L. Tian, D. Yin, Y. Ren [et al.] // *Mol. Med. Rep.* – 2012. – No. 5(1). – P. 126–132.
23. Rosalovsky V. P. Hematological indices of rats during the first hour after chlorpyrifos exposure / V. P. Rosalovsky // *Биологический вестник Мелитопольского государственного педагогического университета имени Богдана Хмельницкого.* – 2015. – № 5 (1). – С. 123–132.
24. Bhattacharjee A. Protective effect of Selenium nanoparticle against cyclophosphamide induced hepatotoxicity and genotoxicity in Swiss albino mice / A. Bhattacharjee // *J. Biomater. Appl.* – 2014. – **29** (2). – P. 303–317.
25. Specific antioxidant compounds differentially modulate cytotoxic activity of doxorubicin and cisplatin: in vitro and in vivo study / R. Panchuk, N. Skorokhlyd, V. Chumak [et al.] // *Croat Med. J.* – 2014. – **55** (3). – P. 206–217.
26. Perkins Sherrie L. Normal blood and bone marrow values in humans. In *Wintrobe's Clinical Hematology* / eds. G. R. Lee, J. Foerster, J. Lukens [et al.]. – 10-th ed. – 1998. – **2**. – P. 2738–2741.
27. Selenium supplementation reduced oxidative stress in diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats / J. Mohamed, W. L. Wei, N. N. Husin [et al.] // *Pak J. Biol. Sci.* – 2011. – **14** (23). – P. 1055–1060.
28. Selenium is a modulator of circadian clock that protects mice from the toxicity of a chemotherapeutic drug via upregulation of the core clock protein, BMAL1 / Y. Hu, M. L. Spengler, K. K. Kuropatwinski [et al.] // *Oncotarget.* – 2011. – **2** (12). – P. 1279–1290.
29. Taskin E. The protection of selenium on adriamycin-induced mitochondrial damage in rat / E. Taskin, N. Dursun // *Biol. Trace Elem. Res.* – 2012. – **147** (1–3). – P. 165–171.
30. Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment / D. L. Eaton, R. B. Darof, H. Autrup [et al.] // *Crit. Rev. Toxicol.* – 2008. – **38**, 2. – P. 1–125.
31. Elsharkawya E. E. Sub-chronic exposure to chlorpyrifos induces hematological, metabolic disorders and oxidative stress in rat: Attenuation by glutathione / E. E. Elsharkawya, D. Yahiaa, N. A. El-Nisrb // *Env. Toxic. Pharm.* – 2013. – No. 35. – P. 218–227.
32. Low doses of selenium specifically stimulate the repair of oxidative DNA damage in LNCaP prostate cancer cells / V. De Rosa, L. P. Erkekog, A. Forestier [et al.] // *Free Radic. Res.* – 2012. – **46** (2). – P. 105–116.
33. Pérez J. J. Measurement of pyrethroid, organophosphorus and carbamate insecticides in human plasma using isotope dilution gas chromatography-high resolution mass spectrometry / J. J. Pérez // *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* – 2010. – **878**. – P. 2554–2562.
34. Rahman Z. U. Manual of physiology-I / Z. U. Rahman // 5th Ed, University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan. – 2012. – P. 12–55.
35. Schindhelm R. K. Thyroid hormones and erythropoiesis: A complex relation? / R. K. Schindhelm // *Eur. J. Intern. Med.* – 2013. – **13**. – P. 102–107.
36. Van-Sande J. Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases / J. Van-Sande // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1995. – **80**. – P. 2577–2585.
37. Verger P. J. Global food supply. Reevaluate pesticides for food security and safety / P. J. Verger // *Science.* – 2013. – **16**. – P. 717–718.
38. Wang S. Effects of pyrethroids on the concentrations of thyroid hormones in the rat serum and brain / S. Wang // *Zhonghua Lao Dong Wei Shen Zhi Ye Bing Za Zhi.* – 2002. – **20**. – P. 173–176.
39. Baconi D. L. The effects of organophosphate chlorpyrifos on immune function in rats / D. L. Baconi //

REFERENCES

1. Kornuta, N.O. (2009). Metodichni pidkhody do otsinky proiavu toksychnoho efektu pestytsydiv na vahitnykh samytsi u rozvytok ploda laboratornykh tvaryn [Methodical approaches to estimating the manifestation of toxic effects of pesticides on pregnant females and fetal development of laboratory animals]. *Sovr. problemi toksykologii – Modern Problems of Toxicology*, 1, 30-31 [in Ukrainian].
2. Novitskiy, V.V. (2006). Molekulyarnye osnovy dizregulyatsyi programmirovannoy gibeli limfotsytov pri khronicheskoy virusnoy infektsii [Molecular bases of dysregulation of the programmed loss of lymphocytes in chronic viral infection]. *Byulleten sybyrskoy meditsyny – Journal of Siberian Medicine*, 2, 23-34 [in Russian].
3. Nechyporuk, M.V., Kobrin, V.M., Vambol, V.V., & Polishchuk, O. O. (2008). *Osnovy ekolohii i bezpeky tovariv narodnoho spozhyvannia [Fundamentals of ecology and safety of consumer goods]*. Kyiv [in Ukrainian].
4. Salyha, Yu.T., & Rosalovsky, V.P. (2012). Do vyvchennia deiaknykh parametriv systemy antyoksydantnoho zakhystu ta perekysnoho oksyennia lipidiv u krovi shchuriv za toksychnoi dii khlorpyrifosu [To the study of some parameters of the system of antioxidant protection and lipid peroxidation in blood of rats for the toxic effect of chlorpyrifos]. *Ukr. morfol. Almanakh – Ukrainian Morphological Almanac*, 10 (3), 94-95 [in Ukrainian].
5. Salyha, Yu.T. (2013). Pokaznyky antyoksydantnoi systemy u holovnomu mozku shchuriv, intoksykovanykh khlorpyrifosom [Indicators of the antioxidant system in the brain of rat inhaled with chlorpyrifos]. *Biologichni studii – Biological Studios*, 7 (3), 85-96 [in Ukrainian].
6. Salyha, Yu., & Rosalovsky, V. (2016). Vplyv khlorpyrifosnoi intoksykatsii na biokhimichni ta erytrotsyarni parametry krovi shchuriv [Influence of chlorpyrifos toxication on biochemical and erythrocytic parameters of blood of rats]. *Visnyk Lvivskoho universytetu. Serii biologichna – Journal of Lviv University. Biological Series*, 30, 293-342 [in Ukrainian].
7. Shafranskiy, V.V. (Ed.). (2016). *Shchorichna dopovid pro stan zdorovia naseleennia, sanitarno-epidemichnu situatsiiu ta rezultaty diialnosti systemy okhorony zdorovia Ukrainy. 2015 rik [Annual report on the state of health of the population, sanitary and epidemiological situation and results of the health care system of Ukraine. 2015 year]*. Kyiv [in Ukrainian].
8. Ambali, S.F., Ayo, J.O., & Esievo, K.A. (2011). Hemotoxicity induced by chronic chlorpyrifos exposure in wistar rats: mitigating effect of vitamin C. *Vet. Med. Int.*, 1-7.
9. Costa L.G. (2006). Current issues in organophosphate toxicology. *Clin. Chim. Acta.*, 366, (1), 1-13.
10. Ahmad, L., Khan, A., & Khan, M. (2012). Toxicopathological effects of cypermethrin upon male reproductive system in rabbits. *Pest. Biochem. Physiol.*, 103, 194-201.
11. Akhtar, N. (1996). Insecticide induced changes in secretory activity of the thyroid gland in rats. *J. Appl. Toxicol.*, 16, 397-400.
12. Amarasekare, K.G. (2013). Laboratory bioassays to estimate the lethal and sublethal effects of various insecticides and fungicides on *Deraeocoris brevis* (Hemiptera: Miridae). *J. Econ. Entomol.*, 106, 776-785.
13. Basir, A. (2011). Toxicopathological effects of lambda-cyhalothrin in female rabbits (*Oryctolagus cuniculus*). *Human Exp. Toxicol.*, 30, 591-602.
14. Bradberry, S.M. (2005). Poisoning due to pyrethroids. *Toxicol. Rev.*, 24, 93-106.
15. Brander, S.M. (2013). The in vivo estrogenic and in vitro anti-estrogenic activity of permethrin and bifenthrin. *Environ. Toxicol. Chem.*, 31, 2848-2855.
16. Dahamna, S. (2011). Evaluation of the toxicity of cypermethrin pesticide on organs weight loss and some biochemical and histological parameters. *Commun. Agric. Appl. Biol. Sci.*, 76, 915-921.
17. Diamanti-Kandarakis, E. (2009). Endocrine disrupting chemicals: an Endocrine Society scientific statement. *Endocr. Rev.*, 30, 293-342.
18. Glynn, P.A. (2006). Mechanism for organophosphate-induced delayed neuropathy. *Toxicol. Lett.*, 1, 94-98.
19. Salyha, Y. (2010). Biological effects assessment of chlorpyrifos and some aspects of its neurotoxicity. *Visn. Lviv Univ. Biol. Ser.*, 54, 3-14.
20. Salyha, Y. (2013). Chlorpyrifos leads to oxidative stress-induced death of hippocampal cells in vitro. *Neurophysiol.*, 45 (3), 193-199.
21. Savithri, Y., Sekhar, P.R., & Doss, J.P. (2010). Changes in hematological profiles of albino rats under chlorpyrifos toxicity. *Inter. J. Pharma. Bio. Sci.*, 1 (3), 1-7.
22. Tian, L., Yin, D., & Ren, Y. (2012). Plumbagin induces apoptosis via the p53 pathway and generation of reactive oxygen species in human osteosarcoma cells. *Mol. Med. Rep.*, 5(1). P. 126-132.
23. Rosalovsky, V.P. (2015). Hematological indices of rats during the first hour after chlorpyrifos exposure. *Biologicheskii vestnik Melitopolskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta imeni Bogdana Khmel'nitskogo – Biological Journal of Melitopol State Pedagogical University by Bohdan Khmelnytskyi*, 5 (1), 123-132.
24. Bhattacharjee, A. (2014). Protective effect of Selenium nanoparticle against cyclophosphamide induced hepatotoxicity and genotoxicity in Swiss albino mice. *J. Biomater. Appl.*, 29 (2), 303-317.
25. Panchuk, R., Skorokhlyd, N., & Chumak, V. (2014). Specific antioxidant compounds differentially modulate cytotoxic activity of doxorubicin and cisplatin: in vitro and in vivo study. *Croat Med. J.*, 55 (3), 206-217.
26. Perkins Sherrie, L. (1998). Normal blood and bone marrow values in humans. In Wintrobe's Clinical

- Hematology. Eds Lee, G.R., Foerster, J., Lukens, J., Paraskevas, F., Greer, J.P., & Rodgers, G.M. 10-th ed., 2, 2738-2741.
27. Mohamed, J., Wei, W.L., & Husin, N.N. (2011). Selenium supplementation reduced oxidative stress in diethylnitrosamine-induced hepatocellular carcinoma in rats. *Pak. J. Biol. Sci.*, 14 (23), 1055-1060.
28. Hu, Y., Spengler, M.L., & Kuropatwinski, K.K. (2011). Selenium is a modulator of circadian clock that protects mice from the toxicity of a chemotherapeutic drug via upregulation of the core clock protein. *BMAL1. Oncotarget.*, 2 (12), 1279-1290.
29. Taskin, E., & Dursun, N. (2012). The protection of selenium on adriamycin-induced mitochondrial damage in rat. *Biol. Trace Elem. Res.*, 147 (1-3), 165-171.
30. Eaton, D.L., Darof, R.B., & Autrup, H. (2008). Review of the toxicology of chlorpyrifos with an emphasis on human exposure and neurodevelopment. *Crit. Rev. Toxicol.*, 38 (2), 1-125.
31. Elsharkawya, E.E., Yahiaa, D., & El-Nisrb, N.A. (2013). Sub-chronic exposure to chlorpyrifos induces hematological, metabolic disorders and oxidative stress in rat: Attenuation by glutathione. *Env. Toxic. Pharm.*, (35), 218-227.
32. De Rosa, V., Erkekog, L.P., & Forestier, A. (2012). Low doses of selenium specifically stimulate the repair of oxidative DNA damage in LNCaP prostate cancer cells. *Free Radic. Res.*, 46 (2), 105-116.
33. Pérez, J.J. (2010). Measurement of pyrethroid, organophosphorus and carbamate insecticides in human plasma using isotope dilution gas chromatography-high resolution mass spectrometry. *J. Chromatogr. B. Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*, 878, 2554-2562.
34. Rahman, Z.U. (2012). *Manual of Physiology-I. 5th Ed.* University of Agriculture, Faisalabad, Pakistan.
35. Schindhelm, R.K. (2013). Thyroid hormones and erythropoiesis: A complex relation? *Eur. J. Intern. Med.*, 13, 102-107.
36. Van-Sande, J. (1995). Somatic and germline mutations of the TSH receptor gene in thyroid diseases. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 80, 2577-2585.
37. Verger, P.J. (2013). Global food supply. Reevaluate pesticides for food security and safety. *Science*, 16, 717-718.
38. Wang, S. (2002). Effects of pyrethroids on the concentrations of thyroid hormones in the rat serum and brain. *Zhonghua Lao Dong Wei Shen Zhi Ye Bing Za Zhi.*, 20, 173-176.
39. Baconi, D.L. (2005). The effects of organophosphate chlorpyrifos on immune function in rats. *Timisoara Medical Journal*, 55 (Suppl 5), 152-155.
40. El-Shenawy, N.S. (2009). Prophylactic effect of vitamin E against hepatotoxicity, nephrotoxicity, haematological indices and histopathology induced by diazinon insecticide in mice. *Current Zoology*, 55 (3), 219-226.

Т. В. Усенко

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРЕВЕНТИВНОЙ ТОКСИКОЛОГИИ, ПИЩЕВОЙ И ХИМИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА Л. И. МЕДВЕДЯ МЗ УКРАИНЫ, КИЕВ

ПРОБЛЕМА ОЦЕНКИ ГЕМАТОТОКСИЧНОСТИ ПЕСТИЦИДОВ

Резюме

Вступлення. В статті приведено результати досліджень гематотоксичності пестицидів, що на сучасному етапі набувають особу значимість в зв'язі з їх широким використанням. Отримані дані свідчать про необхідність лабораторного контролю за ефективністю і безпекою використання і накоплення пестицидів в навколишньому середовищі і в організмі людей і тварин, тому обґрунтовують актуальність профілактики побічного дії пестицидних препаратів. Автор прийшов до висновку, що при проведенні гематологічних досліджень з діагностичною метою потрібно враховувати зміни, що виникають в системі крові під впливом потенціальних токсикантів, в тому числі лікарських засобів. Для профілактики гематотоксичних ефектів при фармакотерапії слід строго дотримуватися дозованих режимів і схем застосування.

Необхідність вивчення стану системи крові диктується передусім її важливістю для підтримання постійності внутрішнього середовища організму і ризиком виникнення різних патологічних станів при порушенні функціонування системи крові. Особливо потрібно відзначити актуальність диференціальної діагностики уражень крові і захворювань, протікаючих з лімфопроліферативним і аутоімунним синдромом. Враховуючи це, необхідно відзначити важливість диференціальної діагностики лейкоїдних реакцій, що виникають при впливі на організм потенціальних токсикантів.

Сучасний стан контролю побічного дії пестицидів не дає можливості об'єктивно оцінити значимість проблеми лікарських і пестицидних токсикозів і викликаних ними постінтоксикаційних ускладнень, в тому числі небезпечності гематотоксичних ефектів. Потенціальна небезпечність гематотоксичних ускладнень полягає в порушенні основних функцій крові.

Цель исследования – отметить важность исследования и более глубокого изучения процессов, которые возникают при воздействии на систему крови потенциально опасных химических веществ и могут приводить к развитию гематологических дисфункций.

Вывод. Установлено действие веществ различных групп пестицидов на систему крови, выявлено нарушения гематологических показателей периферической крови и их связь с морфологическими показателями в условиях воздействия потенциальных токсикантов, что имеет принципиальное значение в диагностике гематотоксических эффектов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **кровь; система крови; гематотоксичность; пестициды; интоксикация; лимфоциты.**

T. V. Usenko

I. MEDVED SCIENTIFIC CENTER FOR PREVENTIVE TOXICOLOGY, FOOD AND CHEMICAL SAFETY,
MINISTRY OF HEALTH OF UKRAINE

PROBLEM OF ASSESSMENT OF HEMATOTOXICITY OF PESTICIDES

Summary

Introduction. The article presents the results of studies of hematoxicity of pesticides, which at the present stage acquire special significance in connection with the widespread use of pesticides. The obtained data testify to the need for laboratory monitoring of the effectiveness and safety of the use and accumulation of pesticides in the environment and in humans and animals, therefore they justify the urgency of preventing side effects of pesticide preparations. The author came to the conclusion that when carrying out hematological studies with a diagnostic purpose, it is necessary to take into account the changes that arise in the blood system under the influence of potential toxicants, including drugs. In order to prevent hematotoxic effects, pharmacotherapy should strictly adhere to metered regimens and dosage schemes.

The need to study the state of the blood system is dictated, first of all, by its importance for maintaining the constancy of the internal environment of the organism and the risk of the emergence of various pathological conditions when the functioning of the blood system is disturbed. It is especially important to note the relevance of differential diagnosis of blood damage and diseases that occur with lymphoproliferative and autoimmune syndromes. Taking this into account, it is necessary to note the importance of differential diagnosis of leukemoid reactions arising from exposure to potential toxicants.

The current state of control of the side effects of pesticides does not provide an opportunity to objectively assess the significance of the problem of medicinal and pesticidal toxicoses and the post-toxication complications caused by them, including the risk of hematotoxic effects. The potential risk of hematotoxic complications is the violation of the basic functions of the blood.

The aim of the study – to note the importance of research and a deeper study of the processes that arise when the blood system is exposed to potentially dangerous chemicals and leads to the development of hematological dysfunctions.

Conclusion. The effect of substances of various groups of pesticides on the blood system was established, violations of hematological parameters of peripheral blood and their connection with morphological indices under conditions of exposure to potential toxicants were revealed, which is of fundamental importance in the diagnosis of hematotoxic effects.

KEY WORDS: **blood; blood system; hematotoxicity; pesticides; intoxication; lymphocytes.**

Отримано 04.10.17

Адреса для листування: Т. В. Усенко, Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України, вул. Героїв Оборони, 6, Київ, 03127, Україна, e-mail: doctorantura2013@yandex.ru.