

БІОЛОГІЧНИЙ ВІК — ІНТЕГРАЛЬНИЙ ПОКАЗНИК СТАНУ ЗДОРОВ'Я ПРАЦІВНИКІВ СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ ІНТОКСИКАЦІЇ ПЕСТИЦИДАМИ

Н.М. Бубало, Г.М. Балан

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. *Мета роботи.* Проаналізувати та узагальнити дані літератури про основні біомаркери біологічного віку (БВ), та оцінити вплив перенесених гострих та хронічних інтоксикацій пестицидами у працівників сільського господарства на темпи старіння і формування БВ.

Матеріали і методи. *Обстежено* 186 робітників сільського господарства з гострим отруєнням пестицидами (46 — з отруєннями фосфорорганічними пестицидами, 8 — синтетичними піретроїдами, 132 — з гострими отруєннями гербіцидами на основі 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти, а також 62 — з хронічною інтоксикацією пестицидами і 60 практично здорових осіб аналогічного віку. Оцінку біологічного віку (БВ) проводили за методикою В.П.Войтенко (4-й варіант).

Результати досліджень. *Виявлено підвищені темпи старіння і підвищення показника співвідношення інтегрального БВ до належного БВ у хворих, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами, особливо зі синдромом токсичного гепатиту.*

Ключові слова: біологічний вік, біомаркери, пестициди, гострі та хронічні інтоксикації.

У процесі життєдіяльності в організмі людини відбуваються процеси старіння, які характеризуються прогресуючим зниженням фізичних, розумових та репродуктивних функцій, що призводять до зниження і навіть втрати функцій різних органів, підвищення чутливості до інфекційних захворювань, збільшення хронічних загальносоматичних захворювань, та в кінцевому рахунку — до смерті. В деяких роботах показано, що в однакових вікових групах інтенсивність процесів старіння різних індивідуумів істотно відрізняється [1, 2, 3].

Мета дослідження. Проаналізувати та узагальнити дані літератури про основні біомаркери біологічного віку (БВ) та оцінити вплив перенесених гострих та хронічних інтоксикацій пестицидами у працівників сільського господарства на темпи старіння і формування БВ. Вираженість процесів старіння більш інтенсивна, ніж у загальній популяції в осіб, які мають хронічні загальносоматичні, інфекційні та онкологічні захворювання, а також в осіб, що зловживають алкоголем, курінням, наркотиками, знаходяться під частим впливом стресу та ксенобіотиків [1–4].

Хронологічний або календарний вік (КВ) є найбільш прийнятним показником старіння. Але темпи старіння різних

систем організму в обстежуваних індивідуумів істотно відрізняється. Саме тому було запропоновано оцінювати біологічний вік (БВ) з використанням різноманітних «батареї тестів» та математичних моделей, що характеризують темп старіння основних систем організму (серцево-судинної, бронхолегеневої, нервової, а також загальний фізичний стан, функціональний стан зорового та слухового аналізатора та ін.) [1–7]. Запропоновано оцінювати як парціальний БВ — функціональний стан окремої системи організму, так і інтегральний біологічний вік (ІБВ) за одночасною інтегральною оцінкою темпів старіння різних систем організму [1, 2]. Залежно від методів його визначення БВ може відображати зниження функціональних можливостей організму, його працездатності та життєздатності в порівнянні з належним біологічним віком (НБВ), усередненим для групи осіб з аналогічним календарним віком [1–6]. Автори вважають, що БВ оцінюється не прожитими роками від дня народження, а віддаленістю від моменту смерті.

Важливим питанням є відбір тестів, які найбільш адекватно визначають БВ людини. Нині немає узагальненого набору антропометричних, клініко-фізіологічних,

психологічних та лабораторних показників, які задовольнили би більшість дослідників, що займаються визначенням БВ [1–6]. Більш того, однакові тести, за даними одних авторів, характеризуються високим коефіцієнтом кореляції з КВ, за думкою інших – низьким. Але останнім часом все частіше робляться спроби використання оцінки темпу старіння та БВ як інтегрального показника впливу умов праці, способу життя, шкідливих звичок і різних перенесених захворювань на здоров'я обстежуваних [3–7].

Старіння є глобальною проблемою охорони здоров'я. Загалом у світі число осіб старше 65 років за прогнозами збільшиться з 420 млн. у 2000 році до 973 млн. у 2030 році [8]. Старіння, як правило, супроводжується хронічними захворюваннями, інвалідизацією, зниженням якості життя, виникненням соціальних проблем та додатковим навантаженням на систему охорони здоров'я та суспільство. Все це потребує активізації досліджень з виявлення біологічних компонентів, які впливають на старіння людей, збільшення БВ, розвиток захворювань, що з'являються з віком. Ідентифікація біомаркерів швидкості старіння, особливо БВ, необхідна для розробки профілактичних заходів, спрямованих на запобігання передчасному старінню [1, 3–6, 8].

Велике значення в передчасному старінні в останні роки надається порушенню епігенетичних регулювань архітектури геному та виникнення гіперметилування ДНК. Це супроводжується уповільненням експресії генів, за мінімальної участі в клітинному циклі, апоптозі, детоксикації та обміні холестерину [9–16]. Відзначається, що епігенетичні зміни, як функція старіння, відбуваються в багатьох тканинах і можуть слугувати біомаркерами як календарного, так і БВ. Вираженість епігеномної модифікації, як гіперметилування ДНК, суттєво відрізняється в різних тканинах залежно від темпу старіння [15, 16, 23]. Особливо помітно метилування ДНК з віком спостерігається в геномах і генах, що беруть участь у клітинній диференціації [17, 23]. Показано, що на експресію генів у процесі старіння впливають мікроРНК (мРНК) [8, 17–19], які впливають на тривалість життя через порушення в багатьох

локусах. Одні мРНК відображають швидкий темп старіння, корелюють з високим біологічним віком, а інші навпаки – характеризують довголіття [18–20]. Треба зауважити, що прискорює темпи старіння в організмі окислювальний стрес, викликаний хімічними, фізичними та іншими екологічними факторами, у зв'язку з чим показники окислення ліпідів і білків пропонується використовувати в якості біомаркерів прискорення темпу старіння та БВ [21, 29]. Також показано, що фолієва кислота, вітаміни В₁₂, ретиноева кислота, ресвератрол, куркумін, сульфوران, сиртуїн І та поліфеноли чаю можуть моделювати епігенетичні патерни, знижувати швидкість метилування ДНК шляхом впливу на ферменти, що каналізують процеси метилування ДНК і модифікують гістони [21,22] та у зв'язку з цим уповільнювати темп старіння та знижувати БВ [24–27]. В останні роки показано, що по мірі старіння організму та підвищення БВ спостерігається укорочення довжини теломер клітин та період диференціації клітин [30]. Через це показник довжини теломер обґрунтований як один з найбільш інформативних біомаркерів БВ, хоча його оцінка економічно достатньо витратна.

Для якісної та кількісної оцінки біологічного віку запропоновано використовувати різні індикатори та біомаркери. Процес старіння супроводжується дефіцитом різних функцій (фізичних, когнітивних, сексуальних та інше). Накопичення дефіциту функції з віком, яке вимірюється за різними показниками здоров'я, коливається від 20 до 92% (приблизно дефіцит наростає на рівні 2–3% на рік) [28]. При цьому спостерігається нелінійне збільшення темпів наростання дефіциту функції у кожного індивідуума залежно від перенесених хвороб, стресу, екологічних факторів, трудової діяльності та інше. Комплексна оцінка дефіциту функції різних органів є надійним показником БВ [28]. Дефіцит функції різних систем організму в процесі старіння призводить до загальної слабкості, немічності або крихкості. L.P.Fried та співавтори [32] стан крихкості (Frailty) пропонують визнавати за наявності трьох з наступних п'яти дефіцитів функції: зниження ваги, виснаження, зниження м'язової витривалості, уповільнен-

ня ходьби та зниження фізичної активності. Вираженість дефіциту функції не стільки пов'язана з календарним віком, скільки з БВ. Для кількісної оцінки немічності запропоновані різні комплекси показників та індекси немічності або індекси дефіциту функції (FI) [32,33]. При цьому автори намагаються кількісно оцінити фізіологічну дерегуляцію, яка лежить в основі загальної слабкості. Автори вважають, що індекси дефіциту функції є надійними показниками БВ і можуть бути використані для прогнозування термінів наступного життя індивідуума. З накопиченням дефіциту функції експоненціально зростає ризик смерті. Запропоновано використовувати індекс дефіциту функції або немічності (FI) для оцінки ролі різних генетичних або екологічних факторів щодо зниження якості здоров'я.

Основними складовими індексів дефіциту функції автори вважають показники енергетичного обміну в експериментальних тварин. Загальну добову витрату енергії (ТДЕЕ) запропоновано розділити на три основних компоненти: швидкість метаболізму або основного обміну у спокої (RMR), енергетичний обсяг рухової активності (АЕЕ) та дієтоіндукований термогенез.

Для клінічної оцінки індексів дефіциту або БВ у обстежуваних осіб Kim S. et al. [28] пропонують використовувати наступні біомаркери: вік, стать, масу тіла, гормони щитовидної залози Т3 та Т4, інсуліноподібний фактор росту 1 (ІФ1) та креатинфосфокіназу (КФК). Автори вважають, що використання цих біомаркерів адекватно відображає внесок генетичних та екологічних факторів у формування БВ. У свою чергу, Ває С.-У et al. [34] в якості біомаркерів оцінки БВ пропонують клінічні параметри, пов'язані з конституцією та основані на структурі знаходження жиру в організмі. Автори відзначають, що БВ оцінюється функціональним статусом індивіда щодо його хронологічних однолітків на основі того, наскільки він працює в порівнянні з іншими людьми того ж хронологічного віку. Була проведена оцінка БВ з кореляцією до КВ у 243778 жителів Кореї у віці від 20 до 90 років. Вивчали наступні клінічні параметри: зріст, вагу, індекс маси тіла (ІМТ), окружність стегон, процентне співвідношення жирової маси тіла

(BFM%), процентне співвідношення нежирової маси тіла (LBM%). При цьому ІМТ ($\text{кг}/\text{м}^2$) оцінювали як часткове ділення маси тіла (кг) на зріст² (м^2). BFM% і LBM% визначали за допомогою багаточастотного сегментарного біоелектричного імпедансу. На основі кореляційного аналізу з хронологічним віком та станом здоров'я обґрунтували інформативну модель оцінки БВ за структурою і масою тіла, яку автори пропонують використовувати при обстеженні великих контингентів у динаміці нагляді.

В іншому дослідженні Ває С.-У. et al. [35] зробили спробу оцінити БВ з використанням клінічних біомаркерів, які відображають функцію п'яти основних органів людини (серця, легенів, печінки, підшлункової залози і нирок), у 121189 жителів Кореї у віці від 20 і старше. Оцінювали шість антропометричних показників, що були вивчені в попередньому дослідженні [34] і додатково 28 біохімічних тестів, що відображають функцію вище вказаних органів. Аналіз кореляції між дослідженими показниками виявив зв'язок між хронологічним віком, структурно-антропометричними, клінічними та біохімічними біомаркерами.

Вивчено також інформативність біомаркерів, використаних для оцінки темпів старіння і стану здоров'я в популяції, включно ті, які відображають стан серцево-судинної системи, метаболічні процеси, запалення, функцію гіпоталамо-гіпофізарної осі (НРА), симпатичної нервової системи (SNS), а також функцію нирок, легень, серця, нервової системи та генетичні маркери [37]. Відзначено достатню інформативність вивчених біомаркерів для оцінки темпів старіння та прогнозування підвищення ризику смертності, а також виявлено наявність асоціативних зв'язків між біомаркерами, що характеризують функціональні стани різних систем організму.

Jackson S.H.D. et al. [38] обговорюють можливість вимірювання БВ після вивчення інформативності 16 біомаркерів, включно концентрації простоцикліну у фібробластах щурів, в'язкості клітинних мембран, електроретинографії, барорефлекторної регуляції серцевого ритму, гемограми, клітин корнеального і букального епі-

телію, м'язової витривалості і життєвої ємності легень. Автори дійшли висновку щодо достатньої інформативності цих біомаркерів для оцінки БВ і темпів старіння. В той же час спостерігається асоціація між коливаннями фізіологічних тестів і віком. Вивчено, що тести сприяють об'єктивізації та кількісній оцінці БВ.

Узагальнюючи інформативність існуючих загальних методів оцінки БВ Jia L. et al. [36], зазначають, що нині відсутній «золотий індекс» для оцінки темпів старіння і БВ, незважаючи на значну кількість існуючих тестових моделей, які ґрунтуються на вивченні фізичних, фізіологічних і біохімічних параметрів організму та їх факторному аналізі. Хоча виявлено, що різні органи старіють з різною швидкістю, адже важливу роль у процесі старіння відіграють генетичні фактори. Автори зазначають, що різні способи оцінки БВ мають свої переваги і недоліки. Кожен дослідник повинен обрати найбільш прийнятний спосіб залежно від кількості обстежуваних, мети експерименту, умов обстеження, фондів та ін. Інформативність багатьох «батареї тестів» оцінки БВ практично однакова [36].

Більшість дослідників стверджують, що використання оцінки БВ в якості інтегрального показника стану організму людини є те, що він характеризує фізіологічний статус конкретного індивідуума на момент обстеження, одночасно КВ відображає широкий діапазон коливань морфологічних і функціональних ознак на рівні популяції. Показано, що при впливові шкідливих умов праці, швидкість старіння збільшується майже вдвічі за малої середньорічної інтенсивності виробничих факторів, у 3-4 рази – за помірної, у 5-10 разів – за високої [6]. Вивчення показника БВ у робітників різних професій металургійного виробництва і м'ясної промисловості залежно від робочої зміни і дня робочого тижня показало, що БВ у працюючих у вечірню зміну зростає на 3 роки, а на 5-й день робочого циклу – на 3,5 року [4]. Після вихідних днів спостерігається відновлення показників, менш помітне в групі працівників з інтенсивною працею. Автори зазначають, що проведення оцінки БВ дозволяє оцінити вплив умов праці на функціональний стан та здоров'я працюючих і пропонують використовувати даний

тест як інтегральний показник, який найбільш адекватно відображає інтенсивність впливу комплексу шкідливих виробничих факторів різної природи, що може стати суттєвим доповненням до визначення класу умов праці робітника. Відзначено підвищення БВ не тільки за взаємодії несприятливих виробничих факторів, але і при загальносоматичній патології. Так, у жінок як при цукровому діабеті, так і при хронічному алкоголізмі спостерігається різке підвищення кардіопульмонарного БВ від 3 до 10 років у різних вікових групах [1].

Запропоновано ранжувати оцінки здоров'я, посилаючись на визначення БВ залежно від величини відхилення останнього від популяційного стандарту. При цьому, якщо 1-й ранг відповідає різкому уповільненню, а 5-й – різко прискореному старінню, то 3-й ранг відображає приблизну відповідність індивідуальної величини БВ популяційному стандарту [6]. Проведені дослідження за спрощеною методикою В.П.Войтенко [1] на великих промислових підприємствах дозволило виявити авторам істотне співвідношення між БВ та нозологічною (клінічною) оцінками стану здоров'я [5, 6, 7].

Таким чином, для визначення БВ дослідники використовують різні набори з 5-15 показників («батареї тестів»). Але зазначено [1], що схема оцінок старіння не залежить від вибору тестів та включає наступні етапи: 1) розрахунок дійсної величини БВ даного індивіда (за набором клініко-фізіологічних показників), 2) розрахунок належного значення БВ для даного індивіда (за його календарним віком (КВ)), 3) зіставлення дійсної та належної величини (на скільки років або в скільки разів обстежуваний випереджає своїх однолітків або відстає від них за темпом старіння). Такий підхід дозволяє ранжувати осіб одного КВ за ступенем вікового «зносу» і відповідно запасу здоров'я.

Дослідження низки авторів показали, що для динамічного дослідження великої когорти обстежуваних або для інтегральної оцінки здоров'я робітників на періодичних оглядах достатньо інформативним є використання скорочених «батареї тестів».

Матеріали і методи обстеження. Обстежено 186 робітників сільського господарства з гострим отруєнням пестицида-

ми, що відбулось у промислових умовах внаслідок порушення гігієнічних регламентів. З них 46 – з гострими отруєннями фосфорорганічними пестицидами (ФОП), 8 – синтетичними піретроїдами (СП), 132 – гербіцидами на основі 2,4-дихлорфеноксиоцтової кислоти (2,4-Д), а також 62 хворих з хронічною інтоксикацією пестицидами (ХІП), яка викликана тривалим впливом комплексу пестицидів, та 60 – практично здорових осіб (30 жінок і 30 чоловіків). У всіх обстежуваних з гострим отруєнням пестицидами відзначалось токсичне ураження нервової системи, а у 92 з 186 постраждалих (49,5%) ураження нервової системи поєднувалось з розвитком токсичного гепатиту, який виявлявся або в перший тиждень гострого отруєння, або через 6-12 місяців. Токсичний гепатит з переважанням цитолітичного синдрому діагностований у 28 з 46 обстежуваних з гострим отруєнням ФОП (60,9%), в усіх 8 випадках з гострим отруєнням СП і в 56 з 132 хворих з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д (42,4%). Серед 62 обстежуваних хворих з хронічною інтоксикацією пестицидами в усіх випадках переважали ураження нервової системи у вигляді токсичної енцефалопатії, яка в 52 випадках (83,9%) поєднувалась з токсичним гепатитом з переважанням цитолітичного синдрому. Всі обстежувані були в віці від 46 до 58 років. Професійний склад хворих з гострим отруєнням ФОП і СП був представлений садоводами-виноградарями, а з отруєннями гербіцидами на основі 2,4-Д – буряководами. Всі хворі з гострим отруєнням – жінки. Хворі з хронічними інтоксикаціями пестицидами – це переважно чоловіки, працівники складів по зберіганню ядохімікатів, а також тютюнники та механізатори.

Визначення БВ проводилось за методикою В.П.Войтенко з використанням 4-го варіанту [1,2]. При цьому для скринінгового визначення БВ жінок використовувались рекомендовані автором наступні тести: артеріальний тиск пульсовий (АТП) – різниця між систолічним і діастолічним тиском, маса тіла в легкій одежі без взуття, індекс самооцінки здоров'я (СОЗ) [1,2], показники статичного балансування (СБ) на лівій нозі (середній після 3 спроб).

Для визначення БВ в амбулаторних умо-

вах у чоловіків використовувались наступні рекомендовані тести: артеріальний систолічний тиск (АТС), тривалість затримки дихання після глибокого вдиху (ЗДВ), індекс самооцінки здоров'я (СОЗ) та показники статичного балансування (СБ).

БВ вираховувався згідно зі запропонованими авторами формулами, обґрунтованими за допомогою множинної лінійної регресії:

Для жінок $БВ = -1,46 + 0,42 \times АТП + 0,25 \times МТ + 0,70 \times СОЗ - 0,14 \times СБ$

Для чоловіків $БВ = 27,0 + 0,22 \times АТС - 0,15 \times ЗДВ + 0,72 \times СОЗ - 0,15 \times СБ$

За допомогою наведених вище формул вираховуються величини індивідуального БВ (ІБВ) для кожного обстежуваного. Для визначення, який ступінь старіння відповідає календарному КВ обстежуваного, величину ІБВ порівнювали з належним БВ (НБВ), який характеризує популяційний стандарт. НБВ розраховували за формулами, запропонованими для 4-го варіанту [1,2]:

для жінок $НБВ = 0,58 \times КВ + 17,3$

для чоловіків $НБВ = 0,63 \times КВ + 18,6$

Для парного порівняння показників ІБВ та НБВ використовували критерій Стьюдента за допомогою пакета програмного забезпечення Stat Soft10.

Результати досліджень та їх обговорення.

У таблиці наведені показники співвідношень ІБВ та НБВ у практично здорових людей та хворих з гострим отруєнням ФОП, СП і гербіцидами на основі 2,4-Д, а також у хворих з хронічною інтоксикацією пестицидами. З таблиці видно, що в групі практично здорових осіб відношення середніх індивідуальних і належних величин БВ практично не відрізняється від 1 (темп старіння відповідає популяційному стандарту), причому показники у жінок і чоловіків відрізняються несуттєво. У хворих з гострим отруєнням ФОП без синдрому токсичного гепатиту ІБВ був вищим НБВ на 2-6 років, а середній показник відношення ІБВ до НБВ на 64,4% вищим, ніж у практично здорових осіб – 0,98 і 1,52 відповідно. Ще вищим ІБВ був в групі хворих з гострими отруєннями ФОП з синдромом токсичного гепатиту. З таблиці видно, якщо у практично здорових людей показники співвідношення ІБВ до належного становили $0,98 \pm 0,05$, то у хворих з гострим отруєнням ФОП з синдромом токсичного

Показники співвідношення між індивідуальним і належним біологічним віком (ІБВ/НБВ) у хворих з гострими і хронічними інтоксикаціями пестицидами (М±м)

Групи обстежених осіб	Кількість обстежених осіб	ІБВ/НБВ
Практично здорові	$\frac{30}{30}$	$\frac{0,98 \pm 0,05}{0,97 \pm 0,06}$
Хворі:		
гострим отруєнням ФОП:		
- без токсичного гепатиту	18	$1,52 \pm 0,04$ *
- з токсичним гепатитом	28	$1,64 \pm 0,03$ *, **
гострі отруєння СП	8	$1,38 \pm 0,04$
гострі отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д:		
- без токсичного гепатиту	76	$1,14 \pm 0,02$
- з токсичним гепатитом	56	$1,42 \pm 0,06$ *, **
хронічні інтоксикації пестицидами		
- без синдрому токсичного гепатиту	10	$1,36 \pm 0,09$ *
- з токсичним гепатитом	52	$1,66 \pm 0,02$ *, **

Примітка: чисельник – ІБВ/НБВ у жінок, знаменник – показник у чоловіків.

ФОП – фосфорорганічні пестициди, СП – синтетичні піретроїди,

2,4-Д – гербіциди на основі 2,4-дихлорфеноксоцтової кислоти;

*- при $p \leq 0,05$ в порівнянні з практично здоровими людьми;

** - при $p \leq 0,05$ в порівнянні з хворими без синдрому токсичного гепатиту.

гепатиту він був $1,64 \pm 0,03$ ($p \leq 0,05$). Цей показник у групі хворих з гострим отруєннями ФОП з синдромом токсичного гепатиту не тільки достовірно відрізнявся від показників у групі практично здорових осіб, але істотно був відмінним від показників у хворих з отруєннями ФОП без синдрому токсичного гепатиту ($p < 0,05$).

У групах хворих з гострими отруєннями СП і гербіцидами на основі 2,4-Д збільшення БВ було менш вираженим (на 2-3 роки), хоча показники співвідношення ІБВ і НБВ були достовірно вищими, ніж показники в групі практично здорових осіб, особливо у хворих з синдромом токсичного гепатиту. З таблиці видно, що найбільш високим показник був у групі хворих з хронічними інтоксикаціями пестицида-

ми з синдромом токсичного гепатиту і становив $1,66 \pm 0,02$, що достовірно вище не тільки показника в групі у практично здорових осіб, але й у групі з хронічною інтоксикацією пестицидами без синдрому токсичного гепатиту ($p < 0,05$).

Таким чином, показник БВ може слугувати інтегральним показником стану здоров'я і адекватно відображати вираженість патологічного процесу при гострих та хронічних інтоксикаціях пестицидами. Особливо виражене підвищення показника співвідношення ІБВ до НБВ спостерігається у хворих з гострою і хронічною інтоксикаціями пестицидами, в клінічній картині яких діагностований токсичний гепатит, що відображає більш високий темп старіння або «віковий знос» організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Войтенко В. П. Здоровье здоровых: Введение в сано-логию / В.П.Войтенко // *Здоровья*, 1991. – С. 246.
2. Войтенко В. П. Методика определения биологического возраста человека / В.П.Войтенко, А.В.Ток-карь, А.М.Полухов // *Геронтология и гериатрия*. – 1984. – Т. 1984. – С. 133–137.
3. Сорокин Г. А. Скорость старения—интегральный показатель гигиенического нормирования труда / Г.А.Сорокин // *Медицина на пороге XXI века*. СПб. – 2000. – С. 158–159.
4. Шешунов И.В. Биологический возраст как интегральный показатель влияния условий труда на здоровье рабочих / И.В.Шешунов, Н.А.Лысов, Р.В.Смирнов // *Гигиена и санитария*. – 2011. – №. 4. – С. 51–53.
5. Пакин Ю.В. Роль социально-гигиенических факторов в формировании биологического возраста человека / Ю.В.Пакин, Н.Н.Сачук // *Геронтология и гериатрия*. – 1984. – С. 72–78.
6. Решетюк А. Л. Классификация трудоспособности / А.Л.Решетюк // *Вопросы геронтологии*. – 1987. – №. 9. – С. 57–62.
7. Шафрановский А. К. Биологический возраст и здоровье населения / А.К.Шафрановский // *Здравоохранение. Международный журнал*. – 1985. – Т. 28. – №. 1. – С. 55–66.
8. Ben-Avraham D. Epigenetic genome-wide association methylation in aging and longevity / D.Ben-Avraham, R. H.Muzumdar, G.Atzmon // *Epigenomics*. – 2012. – V. 4. – №. 5. – P. 503–509.
9. Successful aging: from phenotype to genotype / S.J.Glatt, P.Chayavichitsilp, C.Depp, [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2007. – V. 62. – №. 4. – P. 282–293.
10. Rockwood K. comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people / K.Rockwood, M.Andrew, A.AMitnitski // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2007. – V. 62. – №. 7. – P. 738–743.
11. Rockwood K. Frailty in relation to the accumulation of deficits / K.Rockwood, M.Andrew // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2007. – V. 62. – №. 7. – P. 722–727.
12. Frailty phenotypes in the elderly based on cluster analysis: a longitudinal study of two Danish cohorts. Evidence for a genetic influence on frailty / S.Dato, A.Montesanto, V.Lagani, [et al.] // *Age*. – 2012. – V. 34. – №. 3. – P. 571–582.
13. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging / T.E.Seeman, B.S. McEwen, J.W.Rowe, [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – V. 98. – №. 8. – P. 4770–4775.
14. Trajectories of physiological dysregulation predicts mortality and health outcomes in a consistent manner across three populations / E.Milot, V.Morissette-Thomas, Q.Li, [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2014. – V. 141. – P. 56–63.
15. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types / S.Horvath // *Genome biology*. – 2013. – V. 14. – №. 10. – P. 3156.
16. Heritability estimates of endophenotypes of long and health life: the Long Life Family Study / A.M.Matteini, MD Fallin, CM Kammerer, [et al.] // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. – 2010. – V. 65. – №. 12. – P. 1375–1379.
17. Cumulative index of health deficiencies as a characteristic of long life / A.M.Kulminski, S.V.Ukrainitseva, I.V.Akushevich, [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2007. – V. 55. – №. 6. – P. 935–940.
18. Mitnitski A. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation / A.Mitnitski, X.Song, K.Rockwood // *Biogerontology*. – 2013. – V. 14. – №. 6. – P. 709–717.
19. The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index / A.Mitnitski, A.Mogilner, C.MacKnight [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2002. – V. 123. – №. 11. – P. 1457–1460.
20. Cumulative index of health disorders as an indicator of aging-associated processes in the elderly: results from analyses of the National Long Term Care Survey / A.Kulminski, A.Yashin, K.Arbeevet [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2007. – V. 128. – №. 3. – P. 250–258.
21. Oxidative stress is related to frailty, not to age or sex, in a geriatric population: lipid and protein oxidation as biomarkers of frailty / M.Inglés, J.Gambini, J.Carnicerot [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – V. 62. – №. 7. – P. 1324–1328.
22. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation / K.Martinowich, D.Hattori, H.Wu [et al.] // *Science*. – 2003. – V. 302. – №. 5646. – P. 890–893.
23. Richardson B.C. Role of DNA methylation in the regulation of cell function: autoimmunity, aging and cancer / B.C.Richardson // *The Journal of nutrition*. – 2002. – V. 132. – №. 8. – P. 2401S–2405S.
24. The potential role of epigenetic responses to diet in ageing / D.Ford, L.Ions, F.Alatawi [et al.] // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2011. – V. 70. – №. 3. – P. 374–384.
25. McKay J.A. Diet induced epigenetic changes and their implications for health / J.McKay, J.Mathers // *Acta physiologica*. – 2011. – V. 202. – №. 2. – P. 103–118.
26. Park L.K. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease / L.K.Park, S.Friso, S.W.Choi // *Proceedings of the Nutrition Society*. – 2012. – V. 71. – №. 1. – P. 75–83.
27. Li Y. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging / Y.Li, M.Daniel, T.Tollefsbol // *BMC medicine*. – 2011. – V. 9. – №. 1. – P. 98.
28. Kim S. Quantitative measures of healthy aging and biological age / S.Kim, S.Jazwinski // *Healthy aging research*. – 2015. – V. 4.
29. Squier T.C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging / T.C.Squier // *Experimental gerontology*. – 2001. – V. 36. – №. 9. – P. 1539–1550.
30. Is socioeconomic status associated with biological aging as measured by telomere length? / T.Robertson, G.Batty, G.Der [et al.] // *Epidemiologic reviews*. – 2012. – V. 35. – №. 1. – P. 98–111.

31. Jazwinski S.M. Metabolic and Genetic Markers of Biological Age / S.M.Jazwinski, S.Kim // *Frontiers in genetics*. – 2017. – V. 8.
32. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L.P.Fried, C.Tangen, J.Walston [et al.] // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2001. – V. 56. – №. 3. – P. 146–157.
33. Mitnitski A.B. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / A.B.Mitnitski, A.J.Mogilner, K.Rockwood // *The Scientific World Journal*. – 2001. – V. 1. – P. 323–336.
34. A model for estimating body shape biological age based on clinical parameters associated with body composition / C.Y.Bae, Y.G.Kang, Y.S.Suh [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2013. – V. 8. – P. 11.
35. A model for estimating body shape biological age based on clinical parameters associated with body composition / C.Y.Bae, Y.G.Kang, Y.S.Suh [et al.] // *Clinical interventions in aging*. – 2013. – V. 8. – P. 11.
36. Jia L. Common methods of biological age estimation / L.Jia, W.Zhang, X.Chen // *Clinical interventions in aging*. – 2017. – V. 12. – P. 759.
37. Biomarkers related to aging in human populations / E.Crimmins, S.Vasunilashorn, J.Kim [et al.] // *Advances in clinical chemistry*. – 2008. – V. 46. – P. 161–216.
38. Jackson S. Biological age—what is it and can it be measured? / S.Jackson, M.Weale, R.Weale // *Archives of gerontology and geriatrics*. – 2003. – V. 36. – №. 2. – P. 103–115.

REFERENCES

1. Voytenko V. P. Zdorov'ye zdorovykh: Vvedeniye v sanologiyu / V.P.Voytenko // – Zdorov'ya, 1991. – С. 246.
2. Voytenko V. P. Metodika opredeleniya biologicheskogo vozrasta cheloveka / V.P.Voytenko, A.V.Tokar', A.M.Polyukhov // *Gerontologiya i geriatriya*. – 1984. – T. 1984. – C. 133–137.
3. Sorokin G. A. Skorost' stareniya—integral'nyy pokazatel' gigiyenicheskogo normirovaniya truda / G.A.Sorokin // *Meditsina na poroge XXI veka.SPb.* – 2000. – C. 158–159.
4. Sheshunov I.V. Biologicheskyy vozrast kak integral'nyy pokazatel' vliyaniya usloviy truda na zdorov'ye rabochikh / I.V.Sheshunov, N.A.Lysov, P.V.Smironov // *Gigiyena i sanitariya*. – 2011. – №. 4. – C. 51–53.
5. Pakin YU.V. Rol' sotsial'no-gigiyenicheskikh faktorov v formirovaniy biologicheskogo vozrasta cheloveka / YU.V.Pakin, N.N.Sachuk // *Gerontologiya i geriatriya*. – 1984. – C. 72–78.
6. Reshetyuk A. L. Klassifikatsiya trudosposobnosti / A.L.Reshetyuk // *Voprosy gerontologii*. – 1987. – №. 9. – C. 57–62.
7. Shafranovskiy A. K. Biologicheskyy vozrast i zdorov'ye naseleniya / A.K.Shafranovskiy // *Zdravookhraneniye. Mezhdunarodnyy zhurnal*. – 1985. – T. 28. – №. 1. – C. 55–66.
8. Ben-Avraham D. Epigenetic genome-wide association methylation in aging and longevity / D.Ben-Avraham, R. H.Muzumdar, G.Atzmon // *Epigenomics*. – 2012. – V. 4. – №. 5. – P. 503–509.
9. Successful aging: from phenotype to genotype / S.J.Glatt, P.Chayavichitsilp, C.Depp, [et al.] // *Biological psychiatry*. – 2007. – V. 62. – №. 4. – P. 282–293.
10. Rockwood K. comparison of two approaches to measuring frailty in elderly people / K.Rockwood, M.Andrew, A.AMitnitski // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2007. – V. 62. – №. 7. – P. 738–743.
11. Rockwood K. Frailty in relation to the accumulation of deficits / K.Rockwood, M.Andrew // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2007. – V. 62. – №. 7. – P. 722–727.
12. Frailty phenotypes in the elderly based on cluster analysis: a longitudinal study of two Danish cohorts. Evidence for a genetic influence on frailty / S. Dato, A. Montecanto, V. Lagani [et al.] // *Age*. – 2012. – V. 34. – №. 3. – P. 571–582.
13. Allostatic load as a marker of cumulative biological risk: MacArthur studies of successful aging / T.E.Seeman, B.S. McEwen, J.W.Rowe [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 2001. – V. 98. – №. 8. – P. 4770–4775.
14. Trajectories of physiological dysregulation predicts mortality and health outcomes in a consistent manner across three populations / E.Milot, V.Morissette-Thomas, Q.Li [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2014. – V. 141. – P. 56–63.
15. Horvath S. DNA methylation age of human tissues and cell types / S.Horvath // *Genome biology*. – 2013. – V. 14. – №. 10. – P. 3156.
16. Heritability estimates of endophenotypes of long and health life: the Long Life Family Study / A.M.Matteini, MD Fallin, CM Kammerer [et al.] // *Journals of Gerontology Series A: Biomedical Sciences and Medical Sciences*. – 2010. – V. 65. – №. 12. – P. 1375–1379.
17. Cumulative index of health deficiencies as a characteristic of long life / A.M.Kulminski, S.V.Ukrainitseva, I.V.Akushevich [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2007. – V. 55. – №. 6. – P. 935–940.
18. Mitnitski A. Assessing biological aging: the origin of deficit accumulation / A.Mitnitski, X.Song, K.Rockwood // *Biogerontology*. – 2013. – V. 14. – №. 6. – P. 709–717.
19. The mortality rate as a function of accumulated deficits in a frailty index / A.Mitnitski, A.Mogilner, C.MacKnight [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2002. – V. 123. – №. 11. – P. 1457–1460.
20. Cumulative index of health disorders as an indicator of aging-associated processes in the elderly: results from analyses of the National Long Term Care Survey / A.Kulminski, A.Yashin, K.Arbeevet [et al.] // *Mechanisms of ageing and development*. – 2007. – V. 128. – №. 3. – P. 250–258.
21. Oxidative stress is related to frailty, not to age or sex, in a geriatric population: lipid and protein oxidation as biomarkers of frailty / M.Inglis, J.Gambini, J.Carnicerot [et al.] // *Journal of the American Geriatrics Society*. – 2014. – V. 62. – №. 7. – P. 1324–1328.
22. DNA methylation-related chromatin remodeling in activity-dependent BDNF gene regulation / K.Martinowich, D.Hattori, H.Wu [et al.] // *Science*. – 2003. – V. 302. – №. 5646. – P. 890–893.
23. Richardson B.C. Role of DNA methylation in the regulation of cell function: autoimmunity, aging and cancer / B.C. Richardson // *The Journal of nutrition*. – 2002. – V. 132. – №. 8. – P. 2401S–2405S.

24. The potential role of epigenetic responses to diet in ageing / D.Ford, L.Ions, F.Alatawi, [et al.] // Proceedings of the Nutrition Society. – 2011. – V. 70. – №. 3. – P. 374–384.
25. McKay J.A. Diet induced epigenetic changes and their implications for health / J.McKay, J.Mathers // Acta physiologica. – 2011. – V. 202. – №. 2. – P. 103–118.
26. Park L.K. Nutritional influences on epigenetics and age-related disease / L.K.Park, S.Friso, S.W.Choi // Proceedings of the Nutrition Society. – 2012. – V. 71. – №. 1. – P. 75–83.
27. Li Y. Epigenetic regulation of caloric restriction in aging / Y.Li, M.Daniel, T.Tollefsbol // BMC medicine. – 2011. – V. 9. – №. 1. – P. 98.
28. Kim S. Quantitative measures of healthy aging and biological age / S.Kim, S.Jazwinski // Healthy aging research. – 2015. – V. 4.
29. Squier T.C. Oxidative stress and protein aggregation during biological aging / T.C.Squier // Experimental gerontology. – 2001. – V. 36. – №. 9. – P. 1539–1550.
30. Is socioeconomic status associated with biological aging as measured by telomere length? / T.Robertson, G.Batty, G.Der [et al.] // Epidemiologic reviews. – 2012. – V. 35. – №. 1. – P. 98–111.
31. Jazwinski S.M. Metabolic and Genetic Markers of Biological Age / S.M.Jazwinski, S.Kim // Frontiers in genetics. – 2017. – V. 8.
32. Frailty in older adults: evidence for a phenotype / L.P.Fried, C.Tangen, J.Walston, [et al.] // The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences. – 2001. – V. 56. – №. 3. – P. 146–157.
33. Mitnitski A.B. Accumulation of deficits as a proxy measure of aging / A.B.Mitnitski, A.J.Mogilner, K.Rockwood // The Scientific World Journal. – 2001. – V. 1. – P. 323–336.
34. A model for estimating body shape biological age based on clinical parameters associated with body composition / C.Y.Bae, Y.G.Kang, Y.S.Suh [et al.] // Clinical interventions in aging. – 2013. – V. 8. – P. 11.
35. A model for estimating body shape biological age based on clinical parameters associated with body composition / C.Y.Bae, Y.G.Kang, Y.S.Suh [et al.] // Clinical interventions in aging. – 2013. – V. 8. – P. 11.
36. Jia L. Common methods of biological age estimation / L.Jia, W.Zhang, X.Chen // Clinical interventions in aging. – 2017. – V. 12. – P. 759.
37. Biomarkers related to aging in human populations / E.Crimmins, S.Vasunilashorn, J.Kim, [et al.] // Advances in clinical chemistry. – 2008. – V. 46. – P. 161–216.
38. Jackson S. Biological age—what is it and can it be measured? / S.Jackson, M.Weale, R.Weale // Archives of gerontology and geriatrics. – 2003. – V. 36. – №. 2. – P. 103–115.

**БИОЛОГИЧЕСКИЙ ВОЗРАСТ – ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ СОСТОЯНИЯ
ЗДОРОВЬЯ РАБОТНИКОВ СЕЛЬСКОГО ХОЗЯЙСТВА, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЕ
И ХРОНИЧЕСКИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПЕСТИЦИДАМИ**

Н.Н.Бубало, Г.М.Балан

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности
имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Проанализировать и обобщить данные литературы об основных биомаркерах биологического возраста (БВ) и оценить влияние перенесенных острых и хронических интоксикаций пестицидами у работников сельского хозяйства на темпы старения и формирования БВ.

Материалы и методы. Обследовано 186 работников сельского хозяйства с острым отравлением пестицидами (46 – с отравлениями фосфорорганическими пестицидами, 8 – синтетическими пиретроидами, 132 – с острыми отравлениями гербицидами на основе 2,4-дихлорфеноксиоцетовой кислоты, а также 62 – с хронической интоксикацией пестицидами и 60 практически здоровых лиц аналогичного возраста. Оценку биологического возраста (БВ) проводили по методике В.П.Войтенко (4-й вариант).

Результаты исследований. Выявлены повышенные темпы старения и повышения показателя соотношения интегрального БВ к должному БВ у больных, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами, особенно с синдромом токсического гепатита.

Ключевые слова: биологический возраст, биомаркеры, пестициды, острые и хронические интоксикации.

**BIOLOGICAL AGE IS AN INTEGRAL INDICATOR OF THE HEALTH STATUS OF AGRICULTURAL
WORKERS WHO HAD ACUTE AND CHRONIC INTOXICATION WITH PESTICIDES**

N.Bubalo, G.Balan

L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxigology, Food and Chemical Safety Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Objective. To analyze and summarize the literature data on the main biomarkers of biological age (BA) and assess the contribution of acute and chronic intoxication of pesticides to the rates of aging and the formation of BA in agricultural workers.

Materials and Methods. About of 186 agricultural workers were examined with acute pesticide poisoning (46 with poisonings with organophosphorus pesticides, 8 with synthetic piretroidamides, 132 with acute poisoning with herbicides based on 2,4-dichlorophenoxy-cetic acid, and 62 with chronic intoxication with pesticides and 60 practically healthy individuals. The biological age (BA) was evaluated according to the method of V.Voitenko (4th variant).

Results of the Research. An increased rate of aging and an increase in the ratio of integral BA to due BA in patients who had acute and chronic intoxication with pesticides, especially with toxic hepatitis syndrome are revealed.

Надійшла до редакції 1.09.2017 р.