

ОСОБЛИВОСТІ ПОРУШЕНЬ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ ПРИ ГОСТРИХ ОТРУЄННЯХ ГЕРБІЦИДАМИ НА ОСНОВІ 2,4- ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ У РОБІТНИКІВ СІЛЬСЬКОГО ГОСПОДАРСТВА

Т.В.Мимренко, С.М.Мимренко* к.мед.н., **О.А.Харченко, Г.М.Балан** д.мед.н.проф., **Н.М.Бубало**
ДП “Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка
Л.І.Медведя МОЗ України”, * Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л.Шупика МОЗ України

РЕЗЮМЕ. Вивчено особливості порушень функціонального стану ССС у 160 рільників з гострим інгаляційним отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д (2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти). У 35% випадків спостерігалось формування синдрому токсичної кардіоміопатії, який характеризувався неапативними змінами електрофізіологічних процесів у провідній системі серця і скорочувальному міокарді з розвитком аритмій та діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Оцінка клінічних проявів, ступеня вираженості порушень біоелектричної активності, морфо-функціонального стану серця і внутрішньосерцевої гемодинаміки дозволила виділити 2 стадії тяжкості токсичної кардіоміопатії: I нейро-функціональну (початкову) — 69,6%, рідше — II обмінно-структурну (помірно-виражену) — 30,4% випадків, переважно в поєднанні з токсичною енцефалопатією і токсичною гепатопатією. Динамічне спостереження протягом 5 років засвідчило регресивний перебіг захворювання і сприятливий прогноз у всіх постраждалих рільників з токсичною кардіоміопатією I стадії. Прогресивний же перебіг токсичної кардіоміопатії з формуванням міокардіофіброзу та систолічної дисфункції лівого шлуночка спостерігався лише у хворих із II стадією в 12,5% випадків. Серцево-судинні порушення, обумовлені дією гербіцидів на основі 2,4-Д за оптимальних діагностичних та лікувальних стратегій мають у більшості випадків отруєння (87,5%) зворотній характер.

Ключові слова: гербіциди на основі 2,4Д, отруєння, токсична кардіоміопатія.

РЕЗЮМЕ. Изучены особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) при острых отравлениях гербицидами на основе 2,4-Д, обоснованы критерии оценки степени тяжести токсической кардиомиопатии (ТКМП), усовершенствованы методы ранней диагностики для оптимизации лечебных стратегий, прослежены в динамике отдаленные последствия кардиотоксического воздействия. Обследованы 160 полеводов, перенесших острое ингаляционное отравление гербицидами на основе 2,4-Д. Комплекс исследования включал: физикальный осмотр, электрокардиографию в 12-ти общепринятых отведениях, фармакологические пробы с КСІ, атропином сульфатом, чрезпищеводную электрокардиостимуляцию (ЧПЕКС) по показаниям, доплер-эхокардиографию в В-режиме с оценкой трансмитрального кровотока. У пострадавших в 35% случаев наблюдалось формирование синдрома токсической кардиомиопатии, который характеризовался негативными изменениями электрофизиологических процессов в проводящей системе сердца и сократительном миокарде с развитием аритмий и сердечной недостаточности с диастолической дисфункцией левого желудочка. Наиболее часто определялся вазусный генез нарушенной ритма и проводимости. Наблюдалось также обострение сопутствующей кардиальной патологии. Оценка клинических проявлений, степени выраженности нарушенной биоэлектрической активности, морфо-функционального состояния сердца и внутрисердечной гемодинамики позволила выделить 2 стадии токсической кардиомиопатии: I нейро-функциональную (начальную) — 69,6%, реже — II обменно-структурную (умеренно-выраженную) — 30,4% случаев, преимущественно в сочетании с токсической энцефалопатией и токсической гепатопатией. Динамическое наблюдение на протяжении 5 лет свидетельствовало о регрессивном течении заболевания и благоприятном прогнозе у всех пострадавших полеводов с токсической кардиомиопатией I стадии. Прогрессирующее же течение токсической кардиомиопатии с формированием миокардиофиброза и умеренно-выраженной систолической дисфункции левого желудочка наблюдалось только у больных со II стадией в 12,5% случаев. Сердечно-сосудистые нарушения, обусловленные воздействием гербицидов на основе 2,4-Д, при оптимальных диагностических и медикаментозных стратегиях, имеют в большинстве случаев (87,5%) обратимый характер. Полученные результаты исследований подтверждают негативное влияние гербицидов на основе 2,4-Д на сердечно-сосудистую систему при острых отравлениях. Анализ литературных данных и собственных наблюдений позволил проследить взаимосвязь между ведущими механизмами токсического действия гербицидов на основе 2,4-Д, клинической симптоматики кардиальной патологии и данными инструментальных методов обследования. Выявленные закономерности формирования ТКМП при остром отравлении гербицидами на основе 2,4-Д способствуют усовершенствованию лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий по предупреждению развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний производственно- и экологически обусловленного генеза.

Ключевые слова: гербициды на основе 2,4-Д, отравление, токсическая кардиомиопатия.

SUMMARY. To examine the characteristics of the functional state of the cardiovascular system (CVS) in acute poisoning from herbicides 2,4-D, to justify the criteria for assessing the degree of manifestation of toxic cardiomyopathy (TKMP), to improve methods of early diagnosis for optimization of treatment strategies, to trace the dynamics and predict the effects of poisoning remote period.

Materials and methods. The results of toxic lesions of the cardiovascular system in 160 husbandmen who have suffered an acute inhalation poisoning herbicides based on 2,4-D are shown. Complex of survey included: Physical examination, electrocardiography in 12 conventional leads, pharmacological tests with KCl, atropine sulfate, transesophageal electrostimulation (TSEKS), doppler-echocardiography in the B-mode evaluation of transmittal blood flow.

Results and discussion. Study of violations of CAS in 160 husbandmen with acute inhalation poisoning from herbicides 2,4-D show that 35% of patients showed the formation of toxic cardiomyopathy syndrome, which is characterized by negative changes of electrophysiological processes in the conductive system of the heart and contractile myocardium that manifested in the development of arrhythmias and diastolic left ventricular dysfunction. Assessment of clinical symptoms, the degree of severity of bioelectric activity disorders, morfo-functional state of the heart and intracardiac hemodynamics has allowed to distinguish two stages in the progress of toxic cardiomyopathy: I neuro-functional (primary) — 69.6%, rarely, II metabolic block (moderately severe) — 30.4% of cases, mostly in combination with toxic encephalopathy and toxic hepatopathy.

At toxic cardiomyopathy stage I, functional disorders of automaticity and conduction, the lengthening of Ventricular electrical systole, functional sinus syndrome, trimmed by atropine sulfate and diastolic left ventricular dysfunction with violation of his relaxation were observed.

Toxic cardiomyopathy stage II differed more resistant pain, palpitations, interruptions, severe suffocation during exercise, puffiness or swelling of the lower extremities, complicated or combined arrhythmias (paroxysmal tachyarrhythmias, ventricular alloarrhythmias), stable change of ventricles repolarization phase, the most severe degree of diastolic dysfunction by "pseudonormal type" with violation of both left ventricle relaxation and the elasticity of its paries.

Dynamic observation for five years indicating regredient course and auspicious prognosis in all affected husbandmen with toxic cardiomyopathy stage I. Progredient course of the toxic cardiomyopathy with formation of myocardiofibrosis and left ventricular systolic dysfunction observed only in patients with toxic cardiomyopathy stage II (12,5% of the total number of toxic cardiovascular disease). Cardiovascular disorders in acute inhalation poisoning dy herbicides based on 2,4-D may be at timely diagnosis and medical correction in most cases reversible.

Conclusions.

The research results confirm the existence of adverse effects of herbicides based on 2,4-D on the cardiovascular system in acute poisoning with development the syndrome of toxic cardiomyopathy and exacerbation of the concomitant somatic pathology. The correlation between major mechanisms of toxic action of herbicides based on 2,4-D and clinical symptoms of cardiac disease and to instrumental methods of examination was traced. This contributes to improving the sanitation, diagnostic and therapeutic activities for the prevention of cardiovascular diseases that have production and environmentally conditioned genesis.

Key words: herbicides based on 2,4-D, poisoning, toxic cardiomyopathy.

Як відомо, на сьогодні неінфекційні хвороби є провідними причинами смертності населення [1]. Особливу увагу та занепокоєння викликають саме хвороби системи кровообігу, на які припадає 54% випадків загальної летальності [1, 2]. Доведено, що незадовільний стан довкілля внаслідок забруднення хімічними агентами може спричинити зростання захворюваності, зокрема серцево-судинної патології [3-6]. На початку XXI сторіччя навіть з'явився термін "серцево-судинні захворювання, обумовлені факторами навколишнього середовища" [4, 7]. Серед пріоритетних чинників екологічної небезпеки вагоме місце посідають пестициди [8-12, 22, 23].

Численні клінічні, експериментальні, гігієнічні та епідеміологічні дослідження свідчать, що пестициди відносяться до хімічних агентів, яким властива кардіовазотоксична дія і несприятливий вплив на розповсюдженість та структуру серцево-судинних захворювань [5, 13-17]. Накопичено дані про політропність їх негативної дії як безпосередньо на кардіоміоцит, мікроциркуляторне русло, так і на системи, що регулюють гемодинаміку [21, 39, 45, 46]. Згідно з МКХ-10 перегляду до рубрики вторинних метаболічних кардіоміопатій внесена токсична кардіоміопатія (ТКМП), спричинена дією лікарських засобів та інших зовнішніх факторів, включаючи алергічні і токсичні реакції [18-20, 42, 63-65]. Дослідження морфологічного субстрату експериментальної пестицидної кардіоміопатії (КМП) свідчить про розвиток дистрофічних, запальних, ішемічних, некротичних і фіброзних змін в міокарді [41]. Описаний інгібуючий вплив пестицидів на стан Ca^{2+} насосу в експерименті, що призводить до контрактури міофібрил і розладу активної діастолічної релаксації [39, 41, 42]. Таким чином, як наслідок контакту з пестицидами, порушується метаболізм, структура і функція міокарда [32, 33].

Протягом тривалого часу похідні алкілфеноксікарбонових кислот, родоначальником

яких є 2,4-дихлорфеноксіцтова кислота (2,4-Д), найбільш широко застосовуються в світовій практиці в якості гербіцидів на зернових культурах [47, 48, 67]. Останнім часом в Україні при недотриманні гігієнічних регламентів використання реєструються випадки гострих групових отруєнь гербіцидами на основі 2,4-Д у робітників сільського господарства [24-26]. Тому проблема вивчення кардіальних порушень при цих отруєннях є актуальною і соціально значимою [27-31, 34, 35].

Головними напрямками токсичного впливу хлорфеноксігербіцидів (в.т.ч. з групи 2,4-Д) на теплокровних і людину вважають порушення метаболізму ацетил-КоА, що призводить до розладу функціонування циклу трикарбонових кислот, посилення бета-окислення жирних кислот та роз'єднання окислення і фосфорилування. Звернуто увагу на можливість утворення імітаторів ацетилхоліну, що веде до порушення холінергічної передачі [43, 53-56]. Досліджена ферментотоксичність гербіциду 2,4-Д за рахунок блокування SH-груп білкових молекул ензимів перекисами, що створюються в організмі в процесі біологічного окислення на тлі стимулювання процесів пероксидації ліпідів [47, 48]. Важливий внесок у дію цих сполук робить їхній мембранотоксичний ефект, що проявляється, зокрема, в порушенні іонних каналів [40]. В експериментальних роботах описані патофізіологічні механізми переважанню саркоплазми кардіоміоцитів іонами Ca^{2+} за дії 2,4-Д, що призводить до електричної нестабільності міокарда та фібриляції серця, а також пригнічення пейсмейкерної активності синусового і атріовентрикулярного (AV) вузлів (бінодальний ефект) внаслідок надмірної активації мускаринових рецепторів з розвитком AV-блокади різного ступеня і асистолії [46, 50, 51].

Ряд авторів повідомляє, що під впливом аміної солі 2,4-Д можуть розвиватися біохімічні та морфологічні порушення в міокарді зі

збільшенням тривалості електричної систоли з подальшим розвитком брадикардії, розладом функції провідної системи [58-60, 62, 66]. В осіб, що приймали всередину високі дози препарату, спостерігалися міокардіодистрофія, міокардит, ускладнені різними порушеннями ритму серця аж до фібриляції передсердь і шлуночків з летальними наслідками, зниження частоти серцевих скорочень та іншими електрокардіографічними змінами [44, 61]. У робітників, що знаходилися під дією сполук цієї групи на виробництві, мали місце астенизація з вегетативно-судинними порушеннями, брадикардія, артеріальна гіпотонія, збільшення печінки, гіпербілірубінемія, гіперемія, лущення і свербіж шкіри [36]. Виявлено зростання у 1,2 раза екологічного ризику формування вроджених пороків серця у дітей у сільськогосподарських районах з систематичним застосуванням гербіцидів на основі 2,4-Д [37]. Дійшли висновку щодо наявності у цих гербіцидів агресивних властивостей стосовно організму людини [38, 49].

Метою роботи було вивчення особливостей функціонального стану серцево-судинної системи у хворих з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д, обґрунтування критеріїв оцінки ступеня тяжкості перебігу токсичної кардіоміопатії, удосконалення методів ранньої діагностики для оптимізації лікувальних стратегій, динамічне спостереження за віддаленими наслідками кардіотоксичного впливу.

Матеріали і методи. Для вивчення функціонального стану серцево-судинної системи обстежено 160 рільників, що перенесли гостре інгаляційне отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д і 39 здорових осіб, що не контактували з пестицидами, без серцево-судинної патології в анамнезі. Вік обстежених від 18 до 45 років (у середньому $39,6 \pm 0,19$), професійний стаж роботи від 5 до 15 років (у середньому $12,3 \pm 0,09$). Для оцінки біоелектричної активності міокарда, функцій автоматизму, збудливості, провідності та функціонального стану синусового вузла (СВ) проведені: електрокар-

діографія (ЕКГ) в 12-ти загальноприйнятих відведеннях; фармакологічні проби з калієм хлоридом, атропіном сульфату; черезстравохідна електрокардіостимуляція (ЧСЕКС); для встановлення морфо-функціонального стану серця і параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки – імпульсна доплер-ехокардіографія з апікальним доступом у 4-х камерному перетині серця з візуалізацією контрольного об'єму на рівні стулок мітрального клапана (ЕХОКГ в В-режимі).

Результати досліджень. На підставі анамнезу, клінічних проявів, даних об'єктивного огляду і вищевказаних інструментальних методів дослідження, біохімічних показників, ідентифікації гербіциду 2,4-Д у крові та сечі, бази амбулаторної та іншої медичної документації за попередню відсутність захворювань серцево-судинної системи у 56 із 160 рільників (35 % випадків) був верифікований діагноз токсичної кардіоміопатії (ТКМП). У 44 осіб загальносоматична кардіальна патологія, що мала місце до отруєння, представлена гіпертонічною хворобою I стадії у 5 % випадків, гіпертонічною хворобою II стадії – у 10 %, ІХС – у 7,5 %, КМП нетоксичного генезу на фоні цукрового діабету, ожиріння або гіпертиреозу – у 5 % випадків (табл. 1). У решти 60 осіб з гострим отруєнням 2,4-Д ознак серцево-судинної патології не виявлено. Систематизація вираженості та спрямованості клінічних проявів, ЕКГ- і ЕХОКГ-показників дозволила виділити у 56 постраждалих 2 стадії ТКМП: I початкову – нейро-функціональну – у 69,6 % та II помірно виражену стадію – обмінно-структурну – у 30,4% випадків (табл.1).

В осіб з ТКМП привертала увагу значна частота больового синдрому у вигляді безпричинної кардіалгії (100 %), перебоїв (55,3 %), серцебиття (35,7 %), задухи при фізичному навантаженні (85,7 %), набряку гомілок (33,9 %), нападів пресинкопе – запаморочення і різкої слабкості – 21,4 % випадків (табл. 2).

Основними електрокардіографічними ознаками ТКМП були порушення процесів реполяризації у 48 хворих (85,7 %), синусова

Таблиця 1
Частота ураження серцево-судинної системи при гострому отруєнні гербіцидами на основі 2,4-Д

Токсичне ураження серця (n = 56)			Супутня патологія серцево-судинної системи (n = 44)		
Синдроми	Абс.	%		Абс.	%
ТКМП I ст.	39	69,6	Гіпертонічна хвороба I ст.	8	5
ТКМП II ст.	17	30,4	Гіпертонічна хвороба II ст.	16	10
			ІХС	12	7,5
			Вторинна КМП	8	5
			нетоксичного генезу		

Частота симптомів токсичної кардіоміопатії при гострому інгаляційному отруєнні гербіцидами на основі 2,4-Д

Кардіальні симптоми	Частота симптомів у обстежених хворих (n = 56)	
	Абс.	%
Кардіалгія	56	100
Пресинкопальні прояви	17	30,4
Серцебиття	23	41
Перебої	31	55,3
Респіраторний синдром	12	21,4
Задуха при фізичному навантаженні	48	85,7
Набряк гомілок	19	33,9

брадикардія і синоаурикулярна (S-A) блокада у 21 (37,5 %), синусова і ектопічна тахікардія – у 16 (28,6 %), екстрасистолічна аритмія – у 27 (48,2 %), зміна інтервалу Q-Tс – у 33 (58,9 %) випадків (табл. 3).

Так, у хворих з I стадією ТКМП провідними ЕКГ – порушеннями були: синусова брадикардія, S-A блокади II та A-V блокади I ступеня у 23 постраждалих (58,9 %), поодинокі суправентрикулярна екстрасистоля – у 12

Таблиця 3

ЕКГ – ознаки порушення біоелектричної активності серця у хворих на токсичну кардіоміопатію

Вид ЕКГ-порушень	Токсична кардіоміопатія I ст. (n = 39)		Токсична кардіоміопатія II ст. (n = 17)		Практично здорові особи (n = 39)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Порушення процесів реполяризації	31	79,5	17	100	—	—
Синусова брадикардія	15	37,1	—	—	—	—
S-A блокада II ст.	6	15,3	—	—	—	—
A-V блокада I ст.	2	5,1	—	—	—	—
Синусова тахікардія	3	7,7	10	58,8	—	—
Суправентрикулярна екстрасистоля	12	30,8	3	17,6	—	—
Шлуночкова екстрасистоля	3	7,7	9	52,9	—	—
Пароксизмальна суправентрикулярна тахікардія	—	—	3	17,6	—	—
Подовження інтервалу Q-Tс	21	53,8	13	64,7	—	—
Міграція водія ритму	4	10,6	1	5,9	—	—
Синдром РРШ	17	43,6	—	—	2	5,1

(30,8 %), синдром ранньої реполяризації шлуночків (РРШ) – у 17 (43,6 %). У осіб з ТКМП II стадії превалювали розлади функції автоматизму у вигляді синусової тахікардії – у 10 (58,9 %), функції збудливості – шлуночкової алоритмії по типу бі- і тригеменії у 9 (52,9 %) випадків. У 3 хворих реєструвалися часті пароксизми суправентрикулярної тахікардії. Комбіновані порушення ритму зустрічалися у 3,2 раза частіше в осіб з ТКМП II стадії. Порушення процесів реполяризації виявлялося у 31 (79,5 %) випадку в осіб з ТКМП I стадії та в усіх – з ТКМП II стадії. Ці зміни у більшості хворих – у 22 (56,4 %) з ТКМП I стадії були представлені високими гострокінцевими зубцями T і синдромом ранньої реполяризації шлуночків (СРРШ), а у 11 – (28,2 %) значним зниженням його амплітуди, переважно у грудних відведеннях. При ТКМП II стадії реєструвались як ізоелектричність, двофазність і неглибока інверсія зубця T, так і косовисхідна депресія сегмента ST до 1мм тривалістю менше ніж 0,08 с.

Для вивчення впливу метаболічних порушень на іонний потенціал дії і уточнення генезу змін кінцевої частини шлуночкового комплексу – сегмента ST і зубця T постраждалим без брадикардії та ураження ЖКТ проводилась фармакологічна проба з калієм хлоридом (6-8г на 100 мл рідини). Калій є основним внутрішньоклітинним катіоном м'язових волокон. Від його вмісту по обидва боки клітинної мембрани, а також від співвідношення його концентрації та концентрацій інших катіонів залежить величина і форма потенціалу дії [52, 65]. Виявилось, що покращення процесів реполяризації у вигляді підвищення зубців T при їхній ізоелектричності, двофазності або низькому вольтажу відносно ізолінії чи зникнення екстрасистоїї було зареєстровано у 32 з 39 хворих (82,1 %) на ТКМП I стадії та у 7 з 17 (41,2 %) з II стадією. Такі зміни можуть свідчити про роль іонних порушень в генезі змін ЕКГ. Імовірно, найчастіша (у 2 рази) позитивна інтерпретація медикаментозної калієвої проби при ТКМП I стадії, порівняно з II, є доказом менш істотних і зворотних змін електрофізіологічних процесів у міокарді.

З метою оцінки електричної систоли шлуночків вивчалася тривалість інтервалу Q-T і коригованого інтервалу Q-T (Q-Tc) як найбільш інформативного неінвазивного маркера ризику електричної нестабільності міокарда, за формулою Базета щодо стандартної ЕКГ – спокою в 12-ти загальноприйнятих відведеннях. Середні показники коригованого інтервалу Q-Tc наведені в табл. 4.

Аналіз одержаних результатів свідчить, що у здорових осіб середні показники коригованого інтервалу Q-Tc не перевищували нормативних. У осіб з ТКМП I стадії цей показник був подовжений у 21 з 39 (53,8 %) хворих з порушеннями ритму та провідності, його середній рівень був достовірно вищим, ніж у здорових ($p < 0,05$). Подовження інтервалу Q-Tc спостерігалось у більшості хворих з II стадією ТКМП з шлуночковою алоритмією і діастолічною дисфункцією – у 11 з 17 (64,7 %) випадків. Середній рівень інтервалу Q-Tc також достовірно збільшувався порівняно з групою здорових осіб ($p < 0,01$). Таким чином, подовження інтервалу Q-Tc – електричної систоли шлуночків свідчить про негативну динаміку електрофізіологічних процесів у міокарді під впливом гербіциду 2,4-Д, поєднується з розвитком шлуночкової екстрасистоїї та може бути передвісником загрозливих шлуночкових порушень ритму у цих хворих [64].

Як відомо, збільшення тонулу блукаючого нерва викликає зменшення частоти серцевих скорочень (ЧСС), а атропіну сульфат, блокуючи парасимпатичний вплив на серце, сприяє діагностуванню порушень ритму і провідності, що зумовлені гіперпарасимпатикотонією. Для оцінки функціонального стану синусового вузла (СВ) та вегетативної регуляції, зокрема її парасимпатичного відділу, за відсутності протипоказань, проводилось неінвазивне електрофізіологічне дослідження – черезстравохідна електрокардіостимуляція (ЧСЕКС) провідної системи серця з медикаментозною атропіновою пробою у 18 осіб з ТКМП I стадії зі стійкою синусовою брадикардією менше 55 ударів за хвилину, S-A блокадою II та A-V блокадою I ступеня. В динаміці до і після внутрішньовен-

Таблиця 4

Середні показники коригованого Q-Tc в осіб з ТКМП (M ± m)

Показник електричної систоли коригований Q-T (с)	ТКМП I ст. (n = 39)	ТКМП II ст. (n = 17)	Практично здорові особи (n = 39)
		0,46 ± 0,01*	0,48 ± 0,02**

Примітка: n – кількість осіб у групі;

* – відмінності статистично достовірні порівняно із здоровими особами, $p < 0,05$;

** – відмінності статистично достовірні порівняно із здоровими особами $p < 0,05$

ного введення 0,1 % розчину атропіну сульфату (0,02 мг на кг маси тіла) визначалися показники, що характеризують функціональний стан синусового вузла (СВ): спонтанний цикл — частота серцевих скорочень (ЧСС), час відновлення функції синусового вузла (ЧВФСВ), коригований час відновлення функції синусового вузла (КЧВФСВ), час синоатріальної провідності (ЧСАП) за методом Narula, точка Венкебаха (мінімальна частота стимуляції, на якій виникає А-V блокада II ступеня) (57). При прискоренні синусового ритму не менше, ніж на 50 % від похідного і (або) збільшенні ЧСС до 90 уд. за 1 хв., проба вважається позитивною і свідчить про функціональні порушення ритму та провідності вагусного генезу і, навпаки, — при недостатньому прискоренні — негативною [52, 57]. Одержані результати порівнювалися з даними у здорових осіб. Середні величини показників, що вивчалися, наведені в табл. 5.

У здорових осіб з незмінною функцією СВ середні показники функціонального стану основного водія ритму і атріовентрикулярної (А-V) провідності не перевищували нормативних. Після введення атропіну сульфату спостерігалось достовірне збільшення ЧСС, але в середньому лише на 17,2 %, а також зменшення середніх величин автоматизму СВ (ЧВФСВ на 23,9 % і коригованого ЧВФСВ на 27,6 %), S-A провідності (ЧСАП) на 23,5 %. Одночасно

відзначалося зростання середніх показників А-V провідності (точки Венкебаха — на 17,4 %). У хворих з ТКМП I стадії при фоновому обстеженні середні величини показників функціонального стану СВ і А-V з'єднання набагато переважали нормативні та вказували на пригнічення центрів автоматизму I та II порядку.

Після введення атропіну середні показники ЧСС і точки Венкебаха відповідно достовірно збільшувалися на 41,8 % і 25,8 %, а середні показники функціонального стану СВ достовірно зменшувалися: ЧСАП — на 38 %, ЧВФСВ — на 37,1 %, КЧВФСВ — на 37,2 %. Аналіз змін відповідних показників функціонального стану СВ під впливом атропіну в обох групах показав очевидне їх покращення в осіб із вихідною зниженою функцією СВ з переважаючим збільшенням ЧСС — у 1,9, ЧСАП, ЧВФСВ і точки Венкебаха — в 1,6 та КЧВФСВ — у 1,3 раза.

Таким чином, позитивна динаміка цих показників після введення атропіну сульфату — блокатора парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи свідчила про покращення функціонального стану СВ щодо генерації імпульсу, синоатріального і атріовентрикулярного проведення, що стало підставою для встановлення функціонального синдрому слабкості синусового вузла (ФСССВ) у осіб з ТКМП I стадії. Найінформативнішими показниками для оцінки функціонального стану провідної системи і негативного впливу гербі-

Таблиця 5

Динаміка середніх показників функціонального стану синусового вузла і атріовентрикулярної провідності в осіб з токсичною кардіоміопатією із брадикардичними порушеннями ритму до та після введення 0,1 % розчину атропіну сульфату

Групи хворих	Електрофізіологічні показники провідної системи серця									
	ЧСС (уд / хв.)		ЧСАП (мс)		ЧВФСВ (мс)		КЧВФСВ (мс)		т.Венкебаха (уд / хв)	
	Фон	Атропін	Фон	Атропін	Фон	Атропін	Фон	Атропін	Фон	Атропін
Хворі з ТКМП I ст. з функціональним СССВ (n = 18)	46,2 ± 1,2*	90,1 ± 1,3**	395 ± 10,1*	245 ± 13,2***	1752 ± 12,1*	1100 ± 14,1***	650,2 ± 8,2*	395,1 ± 9,1***	125,2 ± 2,2*	175,1 ± 1,8**
Практично здорові особи (n = 36)	75,1 ± 1,4	91,3 ± 1,6	231 ± 12,1	176,7 ± 16,2	1252 ± 16,0	952,8 ± 17,6	384,5 ± 10,8	278,3 ± 10,2	142,4 ± 3,3	172,4 ± 2,1

Примітка: n — кількість осіб у групі; * — при p < 0,05 в порівнянні з групою практично здорових осіб, ** — при p < 0,05 в порівнянні з фоном, *** — при p < 0,05 в порівнянні відповіді на атропін сульфату з групою практично здорових осіб

циду 2,4-Д на тонус парасимпатичної вегетативної регуляції є коригований час відновлення функції синусового вузла (КЧВФСВ) та величина точки Венкебаха. Дослідження може бути доцільним для діагностики, уточнення типу вегетативної дисфункції СВ, а-V провідності та вибору медикаментозних стратегій у хворих на ТКМП із стійкими брадикардитичними порушеннями ритму і провідності гіперпарасимпатикотонічної спрямованості та клінічною маніфестацією.

Відомо, що пошкодження міокарда призводить до пригнічення скорочувальної функції серця та розвитку серцевої недостатності діастолічного (із збереженою систолічною функцією ЛШ) та (або) систолічного варіантів [62]. Порушення діастолічних властивостей міокарда можуть передувати зниженню його насосної систолічної функції. Для вивчення морфофункціонального стану серця, параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки, оцінки діастолічної та систолічної функції серця проводилась ЕХОКГ в В-режимі. Так як найбільш ранніми маркерами міокардіального пошкодження, враховуючи високу енергоємність інактивації кальцію, вважаються діастолічні розлади, то у постраждалих вивчалася діастолічна функція ЛШ методом доплер-ехокардіографічного дослідження трансмітрального кровотоку. Для оцінки доплерівського спектру діастолічного наповнення (ДН) лівого шлуночка розраховувалися наступні параметри: максимальні швидкості раннього ДН – VE (см / с) і передсердного ДН – VA (см / с), співвідношення VE / VA (умов. од.), час раннього уповільнення ДН – ДТ (мс) і тривалість фази ізоволюметричного розслаблення лівого шлуночка – IVRT мс. Залежно від спрямованості змін величин VE / VA, IVRT, ДТ визначався

тип діастолічної дисфункції. У відповідності до загально прийнятих критеріїв діастолічна дисфункція (ДД) з порушенням релаксації діагностується, якщо $VE / VA < 1,0$; $ДТ > 220$ мс; $IVRT > 100$ мс, ДД по типу «псевдонормалізації», якщо $VE / VA > 1,0$ та $< 2,0$; $ДТ > 150$ мс та < 220 ; $IVRT < 100$ мс. Показники діастолічної функції ЛШ у хворих на токсичну кардіоміопатію (ТКМП) та в осіб контрольної групи наведені у табл. 6.

У здорових осіб швидкісні доплерографічні показники діастолічного наповнення ЛШ були близькими до нормативних (табл.6). Швидкість VE превалювала над швидкістю VA. Швидкісні тимчасові показники викиду крові з ЛШ не відрізнялись від нормативних. У осіб з ТКМП I стадії встановлено достовірне зменшення швидкості раннього піку E, що свідчить про підвищення жорсткості міокарда ЛШ та зменшення його податливості, збільшення швидкості пізнього піку A за рахунок збільшення внеску систоли лівого передсердя в наповнення лівого шлуночка та зниження їхнього співвідношення менше 1,0 та збільшення часу ізоволюметричного розслаблення (IVRT), що свідчить про порушення активного розслаблення міокарда та збільшення часу сповільнення раннього діастолічного наповнення (ДТ). Аналіз наведених даних дозволив діагностувати початкове порушення діастолічного наповнення ЛШ – діастолічну дисфункцію з порушенням релаксації. Хоча перевага кровотоку під час передсердної систоли свідчила про порушення податливості ЛШ, але кінцевий діастолічний тиск у ЛШ залишався на нормальному рівні, що стверджувало, що насосна функція не порушена. Зміни показників трансмітрального кровотоку у постраждалих з ТКМП II стадії розцінювалися як «псев-

Таблиця 6

Показники діастолічної функції ЛШ у хворих на токсичну кардіоміопатію при гострому отруєнні гербіцидами на основі 2,4-Д

Показник	Величина показника за групами (M±m)		
	ТКМП I ст. (n = 39)	ТКМП II ст. (n = 17)	Здорові особи (n = 39)
VE (см / с)	66,1±3,20*	74,1 ± 1,72**	79,4 ± 1,65
VA (см / с)	71,2 ± 2,12*	46,1 ± 1,74**	65,2 ± 3,06
VE / VA (умов. од.)	0,92 ± 0,03*	1,61 ± 0,05**	1,21 ± 0,04
ДТ (мс)	246 ± 8,22*	150,6 ± 6,9**	198,5 ± 9,41
IVRT (мс)	118,7 ± 1,21*	58,3 ± 1,72**	81,6 ± 2,49

Примітка: n – кількість осіб у групі; * – при $p < 0,05$ в порівнянні I і III гр.; ** – при $p < 0,05$ в порівнянні II і III гр.

донормальний» спектр ДД з порушенням як релаксації, так і податливості ЛШ. Спостерігалось зменшення швидкості діастолічного наповнення у пізню передсердну фазу, що супроводжувалось зменшенням співвідношення $VE / VA < 1$ та скороченням фази ізовольюметричного розслаблення (IVRT) і часу уповільнення раннього діастолічного наповнення ЛШ (ДТ) та свідчило про більш виражений ступінь діастолічної дисфункції ЛШ. «Псевдонормалізація» діастолічного наповнення обумовлювалась зниженням скорочувальної спроможності лівого передсердя і значним підвищенням тиску в його порожнині, при цьому підвищувався градієнт тиску між лівими відділами серця, що призводить до збільшення швидкості кровонаповнення у ранню фазу діастолі. Таким чином, у хворих на ТКМП, яка розвинулась внаслідок гострого отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д, була виявлена діастолічна дисфункція міокарда, що зумовлена збільшенням діастолічної пружності та зниженням податливості, що, ймовірно, пов'язане з негативним впливом гербіциду 2,4-Д, як метаболічного інгібітора енергозабезпечення внаслідок зниження синтезу фосфокреатину і АТФ та порушення функції Ca^{2+} насоса.

Поряд з цим у осіб з ТКМП оцінювалися також ЕХОКГ-показники систолічної функції

ЛШ (табл. 7). У хворих на ТКМП I стадії достовірно більшими за контрольну групу були індекси КСО ЛШ та ММ ЛШ. При цьому найважливіший показник глобальної скоротливої здатності ЛШ – фракція викиду (ФВ) – статистично достовірно не відрізнявся від такого в контролі, як і основні індекси, що характеризують геометрію камери: індекс сферичності та індекс відносної товщини стінок ЛШ в діастолу. В осіб з ТКМП II стадії спостерігалися статистично значно збільшені індекси: КСР ЛШ, КСО і КДО ЛШ. Також достовірно значимим, порівняно з контролем, у них виявилось зниження фракції скорочення і ФВ ЛШ, але абсолютні значення цих показників знаходилися на нижніх межах норми. Форма камери ЛШ в проаналізованій групі з ТКМП II стадії не була суттєво змінена порівняно з такою ж в контрольній групі. Таким чином, зміни скорочувальної функції міокарда у хворих на ТКМП після отруєння гербіцидом 2,4-Д обмежуються переважно діастолічною дисфункцією і помірним збільшенням ЛШ без структурного ремоделювання з незначним зниженням його загальної скоротливості при II стадії ТКМП.

У 44 постраждалих, що перенесли гостре отруєння і мали в анамнезі супутню кардіальну патологію, спостерігалось загострення у 4 (9

Таблиця 7

Структурно-функціональні показники за результатами ЕХОКГ-дослідження в осіб із токсичною кардіоміопатією (n = 56) (M±m)

Показники	ТКМП I ст. (n = 39)	ТКМП II ст. (n = 17)	Здорові особи (n = 39)
Індекс передньозаднього розміру ЛП, см / м ²	2,01 ± 0,13	2,15 ± 0,112	1,91 ± 0,01
Індекс КСР ЛШ, см / м ²	2,46 ± 0,12	2,96 ± 0,11**	2,35 ± 0,14
Індекс КДР ЛШ, см / м ²	3,74 ± 0,18	4,12 ± 0,15**	3,67 ± 0,2
Фракція скорочення ЛШ в систолу %	34,2 ± 1,69	30,0 ± 1,09**	36,6 ± 2,0
Індекс КДО, мм / м ²	62,4 ± 3,08	68,5 ± 4,05**	56,3 ± 3,19
Індекс КСО, мм / м ²	22,5 ± 1,11*	28,1 ± 1,76**	18,9 ± 1,07
ФВ ЛШ %	63,9 ± 3,16	56,9 ± 3,69**	66,5 ± 3,77
Індекс ММ ЛШ см ² / м ²	75,6 ± 3,75*	106,4 ± 7,9**	62,1 ± 3,52
Індекс відносної товщини стінки ЛШ в діастолу	0,36 ± 0,02	0,40 ± 0,03	0,37 ± 0,02
Індекс сферичності	1,41 ± 0,07	1,56 ± 0,13	1,52 ± 0,09

Примітка: n – кількість осіб у групі; * – відмінності статистично достовірні у порівнянні із здоровими особами, $p < 0,05$; ** – відмінності статистично достовірні у порівнянні із здоровими особами, $p < 0,05$.

%) випадках гіпертонічної хвороби I стадії, у 10 (22,7 %) – гіпертонічної хвороби II стадії, у 8 (18 %) – ІХС, у 3 (6,8 %) – КМП нетоксичного генезу на фоні цукрового діабету, ожиріння чи гіпертиреозу. Це супроводжувалось кризовим перебігом артеріальної гіпертензії, підвищенням у 2 випадках функціонального класу стенокардії з появою задухи і зниженням толерантності до фізичного навантаження, змінами сегмента S-T і зубця T ішемічного характеру та ознаками систолічного перевантаження лівого шлуночка і реєстрацією екстрасистолічної аритмії і синусової тахікардії на ЕКГ.

У подальшому за постраждалими з ТКМП на фоні оптимального лікування препаратами кардіоцитопротекторної, антиоксидантної, антиаритмічної мембраностабілізуючої та ваголітичної дії здійснювалося динамічне спостереження (табл. 8).

Динамічне спостереження за хворими на токсичну кардіоміопатію протягом 2 років показало регрес клінічної симптоматики, нормалізацію ЕКГ-кривих і ЕХОКГ показників, які свідчать про відновлення біоелектричних процесів і діастолічної функції міокарда у 31 (79,5 %) осіб з ТКМП I стадії із 56 хворих. А у 7 (41,2 %) постраждалих з ТКМП II стадії процес також набув регредієнтного перебігу з частковою нормалізацією процесів реполяризації, зниженням градації шлуночкової екстрасистолії, зменшенням вираженості діастолічної дисфункції, що дозволило встановити їм I стадію захворювання. У решті 18 (32,1 %) осіб перебіг ТКМП був прогресивним. Через 5 років динамічного спостереження регредієнтний перебіг і сприятливий прогноз відзначався в усіх постраждалих з I стадією ТКМП і у 10 (58,8 %) – з ТКМП II стадії. Прогресивний перебіг захворювання з подальшим формуванням міокардіофіброзу та помірно вираженої систолічної дисфункції лівого шлуночка відзначався тільки у 7 (12,5 %) випадках ТКМП II стадії із 56 постраждалих.

Обговорення результатів досліджень.

Результати проведених досліджень показали, що у 35 % випадків гострого отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д спостерігалось формування синдрому токсичної кардіоміопатії (ТКМП), який характеризується порушеннями електрофізіологічних процесів у провідній системі та в скорочувальному міокарді, що проявляється розвитком аритмій і діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Оцінка клінічних проявів, ступеня вираженості змін біоелектричної активності, морфо-функціонального стану серця і внутрішньосерцевої гемодинаміки методами електрокардіографії з фармакологічними пробами (атропіну сульфат, калію хлорид) та доплер-ехокардіографічного дослідження трансмітрального кровотоку дозволила виділити 2 стадії перебігу ТКМП: I – нейро-функціональну, II – обмінно-структурну. В більшості випадків (69,6 %) ТКМП діагностувалася в I початковій (нейро-функціональній) стадії з транзиторною кардіалгією, епізодичними перебоями, вегетативними розладами, ЕКГ-змінами у вигляді функціональних порушень автоматизму і провідності (синусової брадикардії, сино-аурикулярної та атріовентрикулярної блокад), рідше – збудливості (поодинокі суправентрикулярної екстрасистолії), змінами фази реполяризації з реєстрацією високих гострокінцевих зубців T і синдрому ранньої реполяризації шлуночків (РРШ), знижених або ізоелектричних зубців T, подовженням електричної систоли шлуночків (коригованого інтервалу Q-T), проявами функціонального синдрому слабкості синусового вузла (ФСССВ), коригованого атропіном, а також погіршенням доплер-ехокардіографічних показників діастолічного наповнення лівого шлуночка зі зменшенням співвідношення максимальних швидкостей діастолічних хвиль – VE / VA, збільшенням часу раннього діастолічного наповнення – ДТ та тривалості фази ізвольоетричного розслаблення – IVRT, що свідчить про діастолічну дисфункцію

Таблиця 8

Динаміка перебігу синдрому токсичної кардіоміопатії

Стадії синдрому ТКМП	Хворі на токсичну кардіоміопатію на етапах спостереження (n = 56)					
	При первинній госпіталізації		Через 2 роки після отруєння		Через 5 років після отруєння	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I ст.	39	69,6	15	38,5	0	0
II ст.	17	30,4	10	58,8	8	41,2

Примітка: n – кількість осіб у групі

лівого шлуночка з порушенням його релаксації (“ригідний” тип).

Рідше – в 30,4 % випадків, переважно в поєднанні з токсичною енцефалопатією та токсичною гепатопатією, спостерігався розвиток ТКМП II помірно вираженої (обмінно-структурної) стадії, яка відрізнялася більш постійним больовим синдромом, серцебиттям, перебоями, задихом при фізичному навантаженні, пастозністю чи набряками нижніх кінцівок, складними порушеннями ритму у вигляді пароксизмальної тахіаритмії, шлуночкової аоритмії, більш стійкими змінами фази реполяризації з ізоелектричністю, двофазністю або неглибокою інверсією зубця Т, косовисхідною депресією сегмента S-T, вираженою діастолічною дисфункцією по «псевдонормальному» типу з порушенням як релаксації лівого шлуночка, так і податливості його стінок.

Найінформативнішими тестами ранньої діагностики ТКМП в осіб, що перенесли гостре інгаляційне отруєння 2,4-Д, є:

- для виявлення негативного кардіотоксичного хроно- і батмотропного впливу, вогнищ ектопічного автоматизму і збудливості, змін фази реполяризації та електричної систоли – ЕКГ-діагностика в 12 загальноприйнятих відведеннях за показаннями з фармакологічними пробами (атропіну сульфат, калію хлорид);
- для дослідження функціонального стану синусового вузла і А-V з’єднання при стійких брадикардичних порушеннях серцевого ритму та клінічній маніфестації – черезстравохідна електрокардіостимуляція (ЧСЕКС) з медикаментозною атропіновою пробою з визначенням точки Венкебаха (ЧСС) і коригованого часу відновлення функції синусового вузла за відсутності протипоказань;
- для оцінки скорочувальної функції серця і визначення найбільш раннього маркера міокардіального пошкодження – діастолічної дисфункції (ДД) лівого шлуночка – доплер-ехокардіографічне (ЕХОКГ) дослідження трансмітрального кровотоку з оцінкою спектру діастолічного наповнення за параметрами співвідношення максимальної швидкості раннього і передсердного діастолічного наповнення (VE / VA), часу раннього уповільнення діастолічного наповнення (ДТ) і тривалості фази ізовольметричного

розслаблення лівого шлуночка (IVRT) з урахуванням індексів кінцевих систоло-діастолічних розмірів і об’ємів, маси та фракції викиду (ФВ) лівого шлуночка.

Динамічне спостереження протягом 5 років свідчило про регредієнтний перебіг і сприятливий прогноз у всіх постраждалих із ТКМП I стадії. Прогредієнтний же перебіг захворювання з формуванням міокардіофіброзу і помірної систолічної дисфункції лівого шлуночка спостерігався лише у поодиноких випадках токсичної кардіоміопатії II стадії.

Висновки. Одержані результати досліджень підтверджують негативний вплив гербіцидів на основі 2,4-Д на серцево-судинну систему. Як наслідок гострого отруєння майже у третини постраждалих формується синдром токсичної кардіоміопатії, що характеризується порушенням електрофізіологічних процесів у провідній системі і скорочувальному міокарді з розвитком аритмій та серцевої недостатності із діастолічною дисфункцією лівого шлуночка. Найчастіше у хворих встановлюється вагусний генез порушень ритму і провідності. Спостерігається також загострення супутньої кардіальної патології. На підставі аналізу вираженості та спрямованості змін показників функціонального стану ССС обґрунтовано критерії оцінки ступеня тяжкості та виділено 2 стадії токсичної кардіоміопатії: переважно – I нейро-функціональну (початкову) – 69,6%, рідше – II обмінно-структурну (помірно-виражену) – 30,4% випадків. Динамічне спостереження за постраждалими рільниками встановило, що кардіальні порушення, обумовлені дією гербіцидів на основі 2,4-Д, за оптимальних діагностичних та лікувальних стратегій мають у більшості випадків отруєння (87,5%) зворотний характер та сприятливий прогноз.

Аналіз літературних даних та власних досліджень дозволив простежити взаємозв’язок між провідними механізмами токсичної дії гербіцидів на основі 2,4-Д, клінічною симптоматикою кардіальної патології та даними інструментальних методів обстеження. Виявлені закономірності формування ТКМП при гострому отруєнні гербіцидами на основі 2,4-Д сприяють удосконаленню лікувально-діагностичних і реабілітаційних заходів щодо запобігання розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань виробничо- та екологічно обумовленого генезу.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.М. Динаміка стану здоров’я народу України та регіональні особливості (аналітико-статистичний посібник) / Під ред. В.М.Коваленка, В.М.Корнацького. // К.: “СПД ФО “Коломіцин В.Ю.”, 2012. –211 с.
2. Корнацький В.М. Серцево-судинні захворювання і шкідливі екологічні чинники / В.М.Корнацький, О.В.Сілантьєва // Український кардіологічний журнал –2013. – №3. – С. 109–116.
3. Москаленко В.Ф. Екологічні системи як визначальні детермінанти якості життя і здоров’я населення у III тисячолітті

- ті / В.Ф.Москаленко, О.В. Грузева // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця. – 2008. – №1 (16). – С. 77–84.
4. *Москаленко В.Ф.* Сучасні ризики для здоров'я у XXI ст. / В.Ф.Москаленко // Охорона здоров'я України. – 2008. – №4. – С. 5–7.
 5. *Amosova E.V.* The role of the ultrasound methods for the estimation of the biological age of human beings in the deteriorating environmental situation and the steady growth of morbidity and mortality from cardiovascular disease / E.V.Amosova, K.I.Prashchayeu // Scien. J. – 2011. – N 7. – P. 238–242.
 6. *Грузева Т.С.* Вплив екологічних чинників на формування глобального тягара хвороб / Т.С.Грузева // Науковий вісник Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця. – 2010. – №27. – С. 167–168.
 7. Урбанизованная среда обитания и здоровье человека. / [В.М.Боев, В.В.Быстрых, Ф.В.Горлов и др.]; Оренбург: Печатный дом «Димур», –2004. – 340 с.
 8. *Проданчук Н.Г.* Системный принцип при установлении допустимой суточной дозы для человека / Н.Г.Проданчук, Е.И.Спыну, Ю.Г.Чайка // Гигиена и санитария. – 2005. – №1. – С. 55–58.
 9. *Проданчук Н.Г.* Современные проблемы комплексного токсиколого–гигиенического регламентирования пестицидов / Н.Г.Проданчук, Е.И.Спыну // Современные проблемы токсикологии. – 2000. – №1. – С. 3–5
 10. *Потапов А.И.* Оценка риска при воздействии пестицидов на работающих / А.И.Потапов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – М., 2005. – №3. – С. 4–7.
 11. *Тимошина Д.П.* Гигиенический мониторинг «пестицид – окружающая среда – здоровье» – основа профилактики заболеваний у работающих и населения / Д.П.Тимошина, Н.Г.Гончаренко // Довкілля та здоров'я. – 2005. – №2. – С. 19–23.
 12. Профілактична токсикологія та медична екологія. Вибрані лекції для науковців, лікарів та студентів.: за загальною редакцією І.М. Трахтенберга. / [І.М.Трахтенберг, М.Г.Проданчук, Ю.Б.Чайковский та ін.]. –К., ВД «Авіцена», 2011. – 320 с.
 13. *Трахтенберг И.М.* Проблема кардиовазотоксического действия экзогенных химических веществ / И.М.Трахтенберг, В.А.Тычинин // Український кардіологічний журнал. – 2003. – №5. – С. 108–114.
 14. *Трахтенберг И.М.* Химические факторы производственной среды и сердечно–сосудистая система / И.М.Трахтенберг, Э.А.Бабаян. – Ереван: Айастан, 1992. – 276 с.
 15. *Зербіно Д.Д.* Патоморфологічні зміни інтими аорти та артерій: Термінологія і суть / Д.Д.Зербіно // Лікарська справа. – 1993. – №9. – С. 3–9.
 16. *Зербіно Д.Д.* Коронарна хвороба серця та інфаркт міокарда у хворих молодого віку: роль ксенобіотиків (факти, гіпотези, коментарі) / Д.Д.Зербіно, Т.М.Соломенчук, В.А.Скибчик // Укр. Кардіологічний журнал. – 2003. – №1. – С. 14–21.
 17. Ксенобіотики як можлива причина розвитку медіанекрозу аорти. / Д.Д.Зербіно, Ю.І.Кузик, С.А.Лесник [та ін.] // Современные проблемы токсикологии. – 2003. – №3 – С. 66–70.
 18. *Куценко С.А.* Основы токсикологии. / С.А.Куценко – Спб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2004. – 720 с.
 19. *Курляндский Б.А.* Общая токсикология / под ред. Б.А.Курляндского, В.А.Филова. – М.: Медицина, 2002. – 608 с.
 20. *Элленхорн Метью Дж.* Медицинская токсикология. Диагностика и лечение отравлений у человека / Метью Дж. Элленхорн – Москва.: «Медицина». – 2003. – Т. 2. –1044 с.
 21. *Ракитский В.Н.* Морфофункциональные критерии действия на организм факторов окружающей среды / В.Н.Ракитский, Н.И.Николаева, под ред. А.И.Потапова. – М.: Медицина, 2001. – 184 с.
 22. *Ракитский В.Н.* Вопросы гигиены труда при применении пестицидов / В.Н.Ракитский, А.В.Ильницкая, Т.В.Юдина // Здравоохранения Российской Федерации. – М., 2001. – №2. – С. 32–34.
 23. *Кундієв Ю.І.* Професійне здоров'я в Україні / Ю.І.Кундієв, А.М.Нагорна. Київ.: «Авіцена», – 2006. – 316с.
 24. *Кундієв Ю.И.* Профессиональные заболевания работников сельского хозяйства / Ю.И. Кундиев, Е.П. Краснюк, В.Г. Бойко // К.: Здоров'я, 1989. – 271 с.
 25. *Нагорная А.М.* Професійна захворюваність робітників сільськогосподарства в сучасних умовах / А.М.Нагорна, М.П.Соколова. // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2005. – №3. – С. 88 – 90
 26. *Краснюк Е.П.* Актуальные вопросы профессиональной патологии и медицинское обслуживание работников сельского хозяйства / Е.П.Краснюк // Гигиена труда. – К., 1991. – вып.27. – С. 83–88.
 27. Острое групповое отравление гербицидом Диканит 600 на основе 2,4–дихлорфеноксиуксусной кислоты и меры профилактики / Г.М. Балан, С.Г.Сергеев, Т.В.Мымренко [и др.] // Современные проблемы токсикологии, 2003. №3. – С. 52–59.
 28. *Безуглый В.П.* Клиника отдаленных последствий острого отравления 2,4–Дихлорфеноксиуксусной кислоты. / В.П. Безуглый, К.В. Фокина, Л.И. Комарова // Гигиена труда и профзаболевания. – 1979. – № 3. – С. 47 – 48.
 29. Острые отравления пестицидами в структуре профессиональной заболеваемости у работников сельского хозяйства. / О.А.Харченко, Г.М.Балан, В.А.Бабич [и др.] // Матер. III з'їзду токсикологів України «Сучасні проблеми токсикології» 18–19 грудня 2011 року, Київ. Сучасні проблеми токсикології. 2011. № 5. – С.150 – 151.
 30. Острые отравления пестицидами у работников сельского хозяйства Украины / О.А.Харченко, Г.М.Балан, В.А.Бабич, Т.В.Мымренко // Матер. междуна. конф. „Гигиена, организация здравоохранения и профпатология” Новокузнецк, 23 – 24 мая 2012, Новокузнецк, 2012. – С. 182 – 184.
 31. *Мымренко Т.В.* Кардиотоксическое воздействие гербицида аминной соли 2,4–Д и фотооксидантов. / Т.В.Мымренко // Матеріали науково–практичної конференції "Актуальні проблеми екології і токсикології. Частина 2. – Київ. – 1998. – С. 184 – 188.
 32. *Мымренко Т.В.* Особенности сердечно–сосудистой патологии у больных с профессиональной интоксикацией / Т.В.Мымренко, Г.М.Балан, С.Н. Мымренко // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – №5. – С. 155–157.
 33. *Иванова А.І.* Хронічні інтоксикації пестицидами. Тези доповідей. VIII Міжнародна науково–практична конференція «Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини»/ А.І.Иванова, Г.М.Балан, Т.В.Мымренко, С.І.Иванова // Київ, 4–9 червня 2007. – С. 69–70.
 34. *Мымренко Т.В.* Динамика сердечно–сосудистых расстройств после острого ингаляционного отравления гербицидом 2,4Д / Т.В.Мымренко, С.Н.Мымренко, Н.В.Великая // Тези доповідей VI Міжнародної науково–практичної конференції «Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини» – Київ, 1–3 жовтня 2005. – С. 102–103
 35. *Балан Г.М.* Методичні рекомендації «Профілактика, клініка, діагностика, лікування гострих отруєнь гербицидами на основі 2,4 дихлорфеноксиоцтової кислоти у робітників сільськогосподарства». / Г.М.Балан, В.В.Вознюк, Т.В.Мимренко, В.А.Бабич // Сучасні проблеми токсикології. – 2011. – №1–2. – С. 70–79
 36. *Тимашева Г.А.* Клинико–функциональные признаки формирования заболеваний у работников хлорорганических производств химической промышленности / Г.А.Тимашева, Г.Р.Башарова // Обществ. здоровье и здравоохран. – 2010. – №4. – С. 29–31

37. Пестицидная нагрузка 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты и экологический риск развития детской патологии. / [А.А.Алтухова, Т.Ф.Коропова, В.А.Королев и др.] // 2 Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Медико-биологические аспекты мультифакторных патологий», Курск, 17-19 мая, 2011: Сборник материалов. 2011, 135-136 с.
38. *Jurewicz Joanna* Exposure to phenoxyacetic acid herbicides and predictors of exposure among spouses of farmers / *Jurewicz Joanna, Hanke Wojciech, Sobala Wojciech, Ligocka Danuta.* // AAEM: Ann. Arg. and Environ. Med. – 2012. 19, № 1. – P. 51-56.
39. *Попович М.И.* Токсическое и аутоиммунное повреждение миокарда / М.И.Попович // – Кишинев – 1988. – 266 с.
40. *Колбасин Н.Н.* Нарушение возбудимости и проводимости при комбинированной заправке пестицидами на фоне физических нагрузок в эксперименте. / Н.Н.Колбасин, В.Н.Мостовой // Труды Крымского мединститута. – 1991. – т. 130. – С. 56 – 60.
41. *Маковская Е.И.* Кардиомиопатии, индуцированные пестицидами. / Е.И.Маковская, З.А.Бескоровайная // 4 Сьезд патологоанатомов Украины. – Донецк. – 1986. – С. 105 – 106.
42. *Капелько В.И.* Патолофизиологические аспекты кардиомиопатий. / В.И.Капелько, В.И.Векслер, М.И.Попович // Кардиология. – 1991. – № 6. – С. 5 – 11.
43. *Watt B.E.* Chlorophenoxy herbicides – mechanisms of toxicity / B.E. Watt, S.M. Bradberry, J.A. Vale // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 1999. – 37. № 3. – P. 357 – 358.
44. *Kolmodin-Hedman B.* Studies on phenoxy acid herbicides, I, Field study: Occupational exposure to phenoxy acid herbicides (MCPA, dichlorprop. mecoprop. and 2,4-D) in agriculture. / B. Kolmodin-Hedman, S. Hoglund and M. Akerblom // Arch Toxicol. – 1983. – 54. – P. 257 – 265.
45. Multiple components of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid uptake by rat choroid plexus / Simon Lowes, Destiny Sykes, Christopher Breen M. [et al.] // J. Pharmacol. and Exp. Ther. 2005. – 315. – №1 – P. 136-143.
46. *Шакирова Г.Р.* Морфологические изменения в миокарде крыс при интоксикации гербицидом 2,4-Д и коррекции / Г.Р.Шакирова, Н.А.Муфазалова, С.М. Шакирова // Докл. (4 Общероссийская научная конференция «Современные проблемы науки и образования», Москва, 17-19 февр., 2009). Успехи соврем. естествозн. – 2009, – №2. – 20-21 с.
47. *Ракитский В.Н.* К вопросу о патогенезе воздействия феноксисоединений на организм теплокровных / В.Н.Ракитский, Е.Г.Чхвиркия, Е.Б.Попова // Успехи соврем. биол. 2004. – 124. – №5 – С. 461-467
48. *Ракитский В.Н.* Токсикология пестицидов / В.Н.Ракитский // Токсикологический вестник. – 2010. – №3. – С. 21-23.
49. *Лепешкин И.В.* Токсикологическая характеристика и оценка опасности производных 2,4-Д кислоты. / И.В.Лепешкин, А.П.Кравчук, Л.В.Ермолова, С.В.Мурашко // Проблемы харчування. – 2004. – № 3 (4). – С. 58-63.
50. *Гаврилюк А.О.* Експериментальне дослідження патофізіологічних механізмів порушень серцевого ритму при гострому отруєнні пестицидами групи 2,4-Д / А.О. Гаврилюк // Вісник Вінницького державного медичного Університету. – 2000. – № 1. – С. 15 – 16.
51. *Хитров Н.К.* Содержание катехоламинов и электролитный баланс миокарда кроликов при интоксикации 2,4-Д / Н.К.Хитров, В.С.Пауков, Н.И.Свистухин // Бюлл. экспериментальной биологии. – 1975. – т 79. – № 6. – С. 35 – 38.
52. *Аронов Д.М.* Функциональные пробы в кардиологии / Д.М.Аронов, В.П.Лупанов // Москва. – 2002. – 295 с.
53. *Bredberry S.M.* Mechanism of toxicity, clinical features and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. / S.M. Bredberry, B.E. Watt, A.T. Proudfoot, J.A. Vale // J. Toxicol. Clin. Toxicol. – 2000. – V. 38. – № 2. – P. 111 – 122.
54. *Burns C.J.* Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) biomonitoring and epidemiology/ C.J. Burns, G.M.H. Swaen // Crit. Rev. Toxicol. – 2012. – 42, № 9. – P. 768-786
55. *Yarabrant D.* Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D). Epidemiology and Toxicology. / D. Yarabrant // Critical Reviews in Toxicology. – 2002. – 32 (4). – P. 233-257.
56. *Камилов Ф.Х.* Механизмы токсического действия гербицида аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты. / Ф.Х.Камилов // Актуальные вопросы прикладной биохимии и биотехнологии. // Материалы конференции биохимиков Урала и Западной Сибири. – Уфа. – 1998. – С. 45 – 47.
57. *Сулимов В.Н.* Чрезпищеводная электрокардиостимуляция. / В.Н.Сулимов // М. – «Медицина». – 2002. – 263 с.
58. *Буслович С.Ю.* Влияние производных феноксикислот на окислительное фосфорилирование. / С.Ю.Буслович, Ф.Д.Колдобская, С.В.Марковская // Биохимия. Изд. БГУ им. Ленина. – Минск, – 1973. – С. 13 – 17.
59. *Paggiano P.L.* On a case of poisoning by 2,4-dichlorophenoxy acetic acid. /P.L. Paggiano, E. Martino // Med. Av. – 1974. – № 3-4. P. 128-135.
60. *Duric V.* Presentation of patients with pesticide poisoning /V. Duric, V. Stojanovic // Med. Pregl. –1982 – 32 (3/4). – P. 129-133.
61. *De Schampheleire M.* The risks of pesticide spray drift for human and environment and the possibilities to reduce pesticide / M. De Schampheleire, P. Spanoghe // Parasitica –2006. – 62. № 1-2. – P. 9-19.
62. Рекомендації з діагностики та лікування хронічної серцевої недостатності (2012). // Асоціація кардіологів України. / Українська асоціація фахівців з серцевої недостатності.
63. *Кушаковский М.С.* Метаболические болезни миокарда / М.С.Кушаковский // СПб.: ООО «Издательство «Фолиант», 2000. – 128 с.
64. *Коваленко В.Н.* Руководство по кардиологии / под ред. В.Н.Коваленко. – К.: Морион, 2008. – 1424 с.
65. *Коваленко В.Н.* Некоронарогенные болезни сердца / Практическое руководство // В.Н.Коваленко, Е.Г. Несукай [под ред. В.Н.Коваленко]. – К.: Морион, 2001. – 480 с.
66. *Спералаксис Н.* Физиология и патофизиология сердца. / Н. Спералаксис // Медицина. – Москва. – 1990. – Т II. – С. 361 – 351.
67. Biomonitoring data for 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the United States and Canada: Interpretation in a public health risk assessment context using biomonitoring equivalents /Lesa L. Aylward, Marsha K. Morgan, Tye E., Arbuckle [et al.] // Environ Health Perspect. –2010. 118, №2. P. 177-181.

Надійшла до редакції 5.08.2013 р.