

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ, ОБЕЗОГЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ И ДИСБАЛАНС ГОРМОНОВ ЖИРОВОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЕ И ХРОНИЧЕСКИЕ ИНТОКСИКАЦИИ ПЕСТИЦИДАМИ

Н.Н.Бубало и Г.М.Балан

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

РЕЗЮМЕ. Цель – изучить частоту метаболических нарушений и обезогенных эффектов у больных, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами, и обосновать методы оценки их выраженности для оптимизации дифференцированной терапии и профилактики.

Материал и методы. У 104 сельскохозяйственных рабочих, перенесших острые отравления гербицидами на основе 2,4-Д, фосфорорганическими пестицидами и синтетическими пиретроидами, и 66 больных с хронической интоксикацией пестицидами в исходный период и через год изучены показатели окислительного стресса, углеводного и жирового обмена в зависимости от развития синдрома токсического поражения печени. У больных, перенесших острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д, изучен также дисбаланс гормонов жировой ткани – лептина, резистина, адипонектина и TNF- α .

Выводы. Динамическое наблюдение позволило установить, что у лиц, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами с синдромом токсического поражения печени, развиваются метаболические нарушения и обезогенные эффекты по мере прогрессирования гепатостеатоза. Повышенный уровень гормонов жировой ткани в крови – лептина, резистина и TNF- α на фоне умеренного снижения уровня адипонектина у больных, перенесших отравление гербицидами 2,4-Д, позволяет прогнозировать повышенный риск прогрессивного течения стеатогепатоза и ожирения, для профилактики которого обоснован длительный приём метформина и статинов.

Ключевые слова: метаболические нарушения, обезогенные эффекты, дисбаланс жировой ткани, острые и хронические интоксикации, пестициды.

Метаболический синдром (МС) или синдром X, согласно заключения американской ассоциации кардиологов [1], – это симптомокомплекс, характеризующийся дислипидемией, инсулинорезистентностью, абдоминальным ожирением, гипергликемией и гипертензией, а также это фактор риска развития неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП), сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета 2-го типа, инсульта, хронической патологии почек и рака [2, 3]. Японская программа диагностики МС включает аналогичные критерии [8, 9]. Одним из основных компонентов МС является дислипидемия. Согласно определению Ассоциации кардиологов Украины, под дислипидемией следует понимать нарушение функции и/или состава липидов и липопротеидов крови, возникающее вследствие различных причин и способное как самостоятельно, так и в сочетании с другими факторами риска вызывать манифестацию МС, метаболических болезней и атеросклеротического процесса [5].

За последние десятилетия метаболические нарушения и ожирение приобрели характер пандемии во всём мире не только среди взрослого населения, но и среди детей, а также среди домашних и диких животных. Только за последние 30 лет ожирение среди взрослого населения США выросло с 13% до 35% [6]. Растущая заболеваемость МС – одна из глобальных проблем здравоохранения во всём мире, а не только развитых стран [6]. Такое положение вещей многие исследователи связывают с воздействием факторов окружающей среды – эндокринных дизрапторов-обезогенов, стимулирующих адипогенез, дислипидемию, вызывающих метаболические сдвиги, ожирение, способствующие развитию сахарного диабета 2-го типа [9-17]. Эндокринные дизрапторы (ЭД) – это загрязнители окружающей среды и продуктов питания, оказывающие повреждающее действие на метаболические системы организма, вмешиваясь в функционирование эндокринной системы путём взаимодействия с внутриклеточными ядерными

рецепторами (ЯР) половых гормонов, гормонов щитовидной железы, надпочечников, жировой ткани и др. [10, 11, 12]. Отмечено, что использование технологий молекулярной визуализации в культуре клеток для выявления спектров повреждающих эффектов по оценке реактивности ЯР позволило выявить множество нарушений сигнальных путей ЯР при действии ЭД на клеточном, внеклеточном и эпигенетическом уровне. ЭД представляют собой широкий класс структурно-разнообразных соединений, способных модулировать как секрецию и структуру гормонов, так и полиморфизм ЯР и гормональных сигнальных путей [11, 18-21]. Эти химические вещества включают промышленные загрязнители окружающей среды, отходы, пестициды, фармацевтические препараты, фитопрепараты, потребительские товары, пластмассы и др. [9-17]. ЭД очень отличаются по химической структуре, по механизму действия на эндокринную систему, а именно на эндокринные железы [24-25], гормоны [18, 19, 25], гормональные ЯР [11, 20-25], особенно на эстрогенный ядерный рецептор (ER), андрогенный (AR), ЯР семейства активаторов пролиферации пероксисом (PPARs), ЯР щитовидной железы (TR), печени (LXR) и др. [11, 8, 19, 20-25]. Кроме того, ЭД нарушают как функцию ЯР, так и экспрессию генов, их полиморфизм, а также вызывают дисфункцию всех сигнальных путей ЯР [10, 11, 22, 20-25, 56]. Наиболее изучены такие эндокринные или метаболические дизрапторы: органические соединения олова – органо-тины [26, 37], соединения мышьяка [27], кадмия [10-13, 25], фталаты [10-12, 29], парабыны [10-13, 34], различные органо-хлорины, в том числе полихлорированные и полибромированные бифенилы, фураны, диоксины, а также хлорсодержащие пестициды (ДДТ, ДДЕ, гексахлор и др.) [11, 30-36, 55], вызывающие эндокринные и метаболические нарушения не только у взрослых, но и у детей, подростков, домашних и диких животных, причём на уровне малых доз [33]. Так, эндокринные воздействия пестицидов ДДЭ и ГХБ у подростков 14-15 лет оценивали по содержанию гормонов, половому созреванию и метаболическим нарушениям. Средние концентрации ДДЭ и ГХБ были 30,7 и 36,5 нг/л соответственно

[55]. Установлена позитивная корреляция воздействия ГХБ с половым созреванием и содержанием тестостерона, ароматазы у мальчиков, а также с содержанием тироксина, тиреотропного гормона и метаболических нарушений у обоих полов. У девочек воздействие ДДЭ и ГХБ негативно коррелировано с нарушениями полового развития и позитивно — с ИМТ [55]. Данные пестициды, а также органофосфаты (диазинон, паратион, малатион, тиофос, метафос и др.) [11, 30, 35, 36], карбаматы, синтетические пиретроиды [11, 30, 43], гербициды (атразин, 2,4-Д и др.) [30, 39, 40, 41], фипронил [42] и др. ассоциируются с повышенным риском развития метаболических нарушений. Многие пестициды обуславливают повышенный риск нарушений углеводного и липидного обменов [30-47], развития ожирения [9-17, 44-46], неалкогольной жировой болезни печени с преобладанием гепатостеатоза [11, 43, 48-50], сахарного диабета 2-го типа [33-35, 51-53]. Следует отметить, что эндокринные дизрапторные эффекты, в том числе метаболические и обезогенные, вызывают малые дозы поллютантов окружающей среды, в том числе и пестицидов. Их дисметаболические и обезогенные эффекты доказаны как на экспериментальных моделях *in vivo* и *in vitro*, так и при проведении эпидемиологических исследований [11, 12-25, 47-55]. Так, хлорорганические и фосфорорганические пестициды вследствие профессионального и экологического воздействия обнаруживаются в организме человека на очень низких уровнях, однако их биологические эффекты являются опасными, поскольку они взаимодействуют с множеством ферментов, белков, рецепторов и факторов транскрипции, нарушают метаболизм глюкозы и липидов, вызывают формирование метаболических нарушений, гепатостеатоза, ожирения и более частое развитие сахарного диабета 2-го типа. Указанные процессы обусловлены взаимодействием данных пестицидов с рядом ядерных рецепторов: особенно PPAR γ , PPARs, LXR, TR, изменяющими экспрессию генов, участвующих в метаболизме липидов и глюкозы, а также эстрогенными (ER) и андрогенными (AR) ЯР, модулирующими экспрессию генов, участвующих как в метаболических процессах,

так и обеспечивающих функционирование репродуктивной системы и воспроизводство, а также взаимодействующими с ксенорецепторами, регулирующими процессы биотрансформации ксенобиотиков. Доказано, что данные ЭД нарушают метаболические и транскрипционные процессы на клеточном и молекулярном уровне, а также на эпигенетическом уровне [7, 16-18, 20, 24, 28, 30, 33, 35-38, 98].

Так, фунгицид-триазол паклобутразол при хроническом воздействии (50 дней) вызывает дозозависимое нарушение метаболизма липидов в печени с повышением уровня триглицеридов, общего холестерина, свободных жирных кислот, увеличивая экспрессию m-PHK метаболизма липидов и глюкозы и экспрессию регулирующих генов ЯР PPAR γ , LXR α , AR, а также активируя синтез ряда энзимов – ацетил-CoA карбоксилазы 1 (acetyl-CoA carboxylase 1), жирные кислоты образующего белка 4 (fatty acid binding protein 4) и стеарол – КоА десатуразы (stearoyl – CoA desaturase) [99], что также свидетельствует о том, что данный ЭД вызывает метаболические нарушения посредством множества сигнальных путей ЯР.

Более сильные метаболические нарушения вызывает комбинированное воздействие пестицидов. Так, изучение кумулятивной токсичности фунгицида манкоцеба и неоникотиноидного инсектицида имидаклоприда [100] показало, что их воздействие на мышей в период лактации повышает риск увеличения веса у потомства, индуцированное гипотиреозом, гиперпролактинемией и дислипидемией, обусловленных взаимодействием с рецепторами TR, PPAR γ и другими сигнальными линиями, что свидетельствует о включении многих сигнальных путей в механизмы дисрегуляции метаболизма. Эти же сигнальные пути включают малые дозы инсектицида фенилпиразолового ряда – фипронила, активируя ключевые регуляторы липогенеза и дифференцировки адипоцитов, но в большей степени этот процесс при действии данного пестицида обусловлен АМФКа – опосредованным путём [96.]

Большинство исследователей отмечает, что многие ЭД, в том числе пестициды, действуя на экспериментальных животных

или организм человека, вызывают не только нарушения липидного обмена, но и углеводного, в частности при формировании инсулинорезистентности, развитии гипергликемии и сахарного диабета 2-го типа или их сочетания [57-69]. Так, наблюдается формирование нарушений гомеостаза глюкозы с развитием окислительного стресса в печени и поджелудочной железе при интоксикации диметоатом [59]. Развитие гипергликемии с последующим повышением уровня гликогенфосфорилазы и фосфоенолпируваткарбоксикиназы в печени крыс описано и при субхроническом воздействии малатиона, что также свидетельствует о нарушении гомеостаза глюкозы [60]. Выявлена взаимосвязь содержания в биосредах ДДТ, ДДЕ, НСВ, трансноахлора, оксихлордана, гептахлора, β -НСН, мирекса, алдрина, диелдрина, хлордана, алахлора, пентахлорфенола, паратиона, фората, фонофоса, трихлорфона, цианазина или 2,4-5Т у лиц, подвергавшихся воздействию малых доз этих пестицидов при профессиональном или экологическом воздействии с развитием метаболических нарушений и сахарного диабета 2-го типа [11, 30, 64, 69, 74, 75, 99, 100]. Установлено, что некоторые ЭД имеют конкретные механизмы действия, вызывая только ожирение, диабет или гепатостеатоз, тогда как другие влияют на многие аспекты метаболизма, приводящие к метаболическому синдрому и сочетанному развитию данных заболеваний [11, 30]. ЭД, в том числе пестициды, не только вызывают метаболические нарушения с дислипидемией, формированием жирового гепатоза и ожирения, но многие из них, особенно органические соединения олова, фталаты, хлорорганические пестициды и др., вызывают трансгенерационное их наследование – развитие метаболических нарушений и ожирения в следующем поколении [11, 30, 37, 57, 64, 66].

В последние годы появился термин – **метаболическая токсичность**, которая определяется наряду с канцерогенностью, репродуктивной токсичностью и нейротоксичностью при оценке степени токсичности пестицидов и других ксенобиотиков [30]. Среди пестицидов метаболическая токсичность уже определена в 12-26% случаев [30, 33, 61, 64, 75, 99, 100]. В их струк-

туре 90% – інсектициди (хлор-, фосфор-органічні), 5% – гербициди і 5% – фунгіциди [30].

Ендокриннодизрапторні ефекти гербицида 2,4-Д вивчені недостатньо. При вивченні впливу гербицида 2,4-Д (аміноної солі) на гормональний статус експериментальних тварин при гострому впливі в дозах 1/2 DL₅₀, 1/10 DL₅₀ і 1/20 DL₅₀, а також при підострому впливі (20 днів) в сумарних дозах 1/20 DL₅₀, 1/10 DL₅₀ і DL₅₀ щодня виявлені різнонаправлені зміни вмісту йодированих гормонів щитовидної залози, що свідчить про тиреотоксичний ефект 2,4-Д в органах і тканинах [71]. Авторами виявлено при гострому впливі 2,4-Д дозозалежне зниження концентрації гормону Т₃ і підвищення Т₄, а при підострому – підвищення Т₃ і зниження Т₄, і зв'язують ці зміни з ураженням щитовидної залози і порушенням вживання Т₄ в периферических тканинах. Відзначено зниження рівня інсуліну в крові при гострому впливі середніх і великих доз 2,4-Д, тоді як в підострому досвіді вміст інсуліну в крові тварин значно підвищився. Одночасно виявлено зниження концентрації тестостерону в крові [71]. К сожалению, автори використовували як в гострому, так і в підострому досвіді досить великі дози гербицида 2,4-Д, які викликали ендокринні дизрапторні ефекти. Однак набагато важливіше вивчення впливу малих доз цього гербицида на людину при певних професійних і екологічних умовах.

В той же час при хронічному впливі порівняльно малих доз 2,4-Д (30 мг/кг) вивчення морфологічних аспектів реакції тиротропов аденогіпофіза виявило розвиток дистрофічних і деструктивних процесів в цитоплазмі тиротропов і порушення гемомікроциркуляції в структурі аденогіпофіза [72]. Це свідчить про потенційно ендокриноповраждаючий ефект гербицида 2,4-Д. Експериментальні дослідження продемонстрували також мембранотоксичні ефекти 2,4-Д, завдяки чому встановлено, що 2,4-Д взаємодіє переважно з полярними групами ліпідів мембран, що обумов-

лено їх аніонними властивостями [96].

В основі механізму токсичного дії 2,4-Д на теплокровних лежить частичне розширення процесів окислення і фосфорилування, що призводить до порушення енергетичного обміну з диссоціацією ізоензимів дегідрогеназ, накопленню молочної кислоти і розвитку енергетичного дефіциту [75]. В свою чергу, біоенергетичний дисбаланс супроводжується порушенням резистентності клітинних мембран і функцій іонних каналів, електричних потенціалів м'язових і нервових клітин. Watt B. E. et al. [73] вважають, що одним з основних напрямків токсичного дії 2,4-Д є порушення метаболізму ацетил-КоА циклу трикарбонових кислот і β-окислення жирних кислот. Цей процес може бути пов'язаний зі зниженням активності PPARα і PPARβ ядерних рецепторів, що сприяють регуляції окислення жирних кислот і мітохондріальному β-окисленню ліпідів. Їх дисфункція призводить до розвитку метаболічних порушень, формуванню гепатостеатозу і виникненню ожиріння.

Виявлено підвищення маси тіла мишей при впливі нетоксичних доз гербицида 2,4-Д [74]. У мишей, що отримували питтєвою водою гербицид 2,4-ДА в концентрації 0,015 мг/л (при ПДК – 0,5 мг/л) впродовж 6 тижнів, встановлено підвищення маси тіла порівняно з контролем вже через тиждень, яке було достовірно підвищено і через 6 тижнів. Одночасно спостерігалося підвищення майже в 1,5 рази маси епідидимального жиру (4,8 г в контрольній групі і 6,4 г – в основній), що в певній ступені свідчить про безогенні ефекти малих доз гербицида 2,4-ДА, механізми формування яких потребують подальшого вивчення.

Виявлені метаболічні ефекти гербицида 2,4-Д в концентраціях 100 нМ, 10 мкМ і 1 мМ після 50-ти годинного впливу на мишей [41]. Авторами описано порушення метаболізму глюкози, підвищення внутріклітинного вмісту лактату і зменшення співвідношення лактат/аланіну як індикатора порушення внутріклітинного енергетичного балансу, більше виражені при впливі

малых доз – 10 мкМ и 1 мМ. Гербицид 2,4-Д вызывал у крыс дислипидемию, нарушения метаболизма липидов в печени на фоне индукции окислительного стресса и активации перекисного окисления липидов [75].

Учитывая подозрения на эндокринно-дизрапторный потенциал гербицида 2,4-Д, в 2009 г. агентство по защите окружающей среды США (EPA) включило его в 1-ю скрининговую программу. В ее рамках изучалась потенциальная эндокринная активность 2,4-Д с использованием тестов *in vitro* по оценке взаимодействия с эстрогенным, андрогенным рецепторами и степени ингибирования активности ароматазы [К.К. Coady et al., 76]. Авторы не выявили убедительных данных о взаимодействии 2,4-Д с эстрогенными, андрогенными рецепторами и стероидогенной системой. Надо полагать, что в формировании нарушений метаболизма глюкозы и липидов, выявленных ранее у экспериментальных животных при действии 2,4-Д [41, 73, 74, 75], задействованы другие механизмы (возможно, рецепторы семейства PPARs, гормоны жировой ткани и др.).

Для оценки метаболических сдвигов принято исследовать нарушения липидного и углеводного обмена. Однако за последние годы доказано, что жировая ткань является мощным эндокринным органом, синтезирующим различные гормоны (адипокины), участвующие в формировании метаболических нарушений, воспалений, иммунных процессов и др. [77-95], отводя особую роль в формировании метаболических нарушений лептину, адипонектину, резистину и фактору некроза опухоли – α (TNF- α) [77-90].

Первым описанным и наиболее изученным адипокином является лептин. У человека лептин синтезируется клетками белой и буровой жировой ткани, скелетных мышц, желудка, плаценты. Лептин считают «голосом» жировой ткани. Он действует на центры голода и насыщения в гипоталамусе и контролирует массу тела путём понижения синтеза и освобождения нейропептида Y, вызывающего чувство голода [77, 88, 89], снижая потребление пищи и повышая расход энергии. При абдоминальном ожирении уровень лептина компенсаторно резко возрастает за счёт

его повышенной продукции белой жировой тканью и развития лептинорезистентности [77-92]. Считается, что при ожирении формируется резистентность рецепторов гипоталамуса к центральному действию лептина, приводящая к гиперлептинемии [77, 89, 92]. В свою очередь, длительная гиперлептинемия ингибирует экспрессию мРНК инсулина, что приводит к гипергликемии и развитию сахарного диабета [77, 91].

Ряд авторов отмечает повышение уровня лептина в крови по мере нарастания инсулинорезистентности, что также приводит к прогрессированию метаболического синдрома, ожирению и развитию сахарного диабета [77, 78, 89, 91]. Гиперлептинемия считают предиктором атеросклеротического поражения сосудов, артериальной гипертензии, метаболического синдрома, а также инфаркта миокарда и инсульта [89, 91, 92].

Гормон жировой ткани – адипонектин также продуцируется жировой тканью и обладает противоположным действием. Этот адипокин оказывает противовоспалительное действие, подавляя активность транскрипционного фактора – ядерного фактора каппа-би (NF- κ B) в макрофагах, моноцитах, в эндотелиальных клетках, а также в гепатоцитах. Адипонектин угнетает активность ферментов печени, участвующих в глюконеогенезе, что способствует снижению уровня глюкозы в печени. Он также способствует транспорту глюкозы в мышцы, активирует окисление жирных кислот и повышает чувствительность тканей к инсулину [77, 80, 87-89, 91]. Содержание адипонектина снижается при метаболическом синдроме, ожирении и особенно при сахарном диабете [88-91]. Его снижение может быть биомаркером этих патологических процессов, а возможно, характеризует их прогрессивное течение.

В свою очередь, резистин считают гормоном инсулинорезистентности, он влияет на жировой обмен по принципу обратной связи: с одной стороны, его уровень повышается при дифференцировке адипоцитов, с другой – он угнетает адипогенез [88-91]. Повышенный уровень резистина ассоциируется с развитием метаболических нарушений, дислипидемии и инсулинорезистентности [77, 89, 91, 93,

94]. Резистин – антагонист противовоспалительного адипокина – адипонектина, потому оказывает провоспалительный эффект [93-94]. Есть мнение, что резистин стимулирует экспрессию провоспалительных цитокинов, в частности TNF- α [94].

TNF- α секретируется адипоцитами и макрофагами и играет важную роль в развитии воспаления и инсулинорезистентности за счёт снижения фосфорилирования тирозина инсулинового рецептора и субстрата инсулинового рецептора 1-го типа в мышечной и абдоминальной жировой ткани [82-85, 89]. Уровень TNF- α повышается в крови и в жировой абдоминальной ткани при воспалении, метаболическом синдроме, ожирении и сахарном диабете [82-85, 89, 95].

Изучение уровня лептина, адипонектина, резистина и TNF- α в крови у больных, перенесших острое отравление гербицидом 2,4-Д с метаболическими нарушениями и ожирением, определение информативности и взаимосвязи с дислипотеинемией, ИМТ, а также зависимости от выраженности гепатостеатоза представляет особый научный интерес.

Таким образом, метаболическая токсичность гербицида 2,4-Д изучена недостаточно. Однако учитывая его широкое применение в сельском хозяйстве, регистрацию острых отравлений, особенно при нарушении гигиенических регламентов при его использовании, оценка потенциального риска развития метаболических и обезогенных эффектов у лиц, перенесших острое отравление данным гербицидом, представляет научный интерес. Требуется изучения и риск развития метаболических и обезогенных эффектов у лиц, перенесших острое отравление фосфорорганическими пестицидами, синтетическими пиретроидами, а также у лиц с хронической интоксикацией от воздействия комплекса пестицидов – для их рациональной коррекции и профилактики.

Цель исследования – изучить частоту метаболических нарушений и обезогенных эффектов у больных, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами и обосновать методы оценки их выраженности для оптимизации дифференцированной терапии и профилактики.

Материалы и методы. Для изучения частоты и особенностей формирования метаболических и обезогенных эффектов обследовано в динамике 108 больных, перенесших острые отравления пестицидами: 56 – гербицидами на основе аминной соли 2,4-Д, 40 – ФОС и 12 – СП, а также 66 больных с хронической интоксикацией пестицидами (ХИП) от длительного профессионального воздействия комплекса пестицидов. В качестве контроля обследовано в динамике 30 практически здоровых работников сельского хозяйства, в анамнезе у которых не было интоксикаций пестицидами.

Все случаи острых отравлений 2,4-Д, ФОС и СП развились у работников сельского хозяйства вследствие грубых нарушений гигиенических регламентов их использования. Профессиональный состав больных с острым отравлением 2,4-Д был представлен свекловодами-полеводами, ФОС – виноградарями и садоводами. Среди 12-ти случаев отравлений СП – 8 садоводов и 4 разнорабочих. Возраст больных с острыми отравлениями пестицидами колебался от 36 до 58 лет (средний – $46,2 \pm 0,06$ года), а больных с ХИП – от 40 до 57 лет (средний – $48,8 \pm 0,6$ года). Средний возраст лиц контрольной группы – $47,8 \pm 2,2$ года. Все обследованные с острым отравлением были женщины. Среди больных с ХИП было 36 мужчин и 30 женщин. Профессиональный состав 66 больных ХИП был представлен 16 заведующими и рабочими складов по хранению ядохимикатов (24,2%), 20 – садоводами-виноградарями (30,3%), 25 – механизаторами (37,8%) и 5 – дезинфекторами (7,7%). Стаж работы больных с острыми отравлениями и контрольной группы составлял в среднем $24,6 \pm 0,08$ года, а ХИП – $20,8 \pm 0,09$ года. У всех 40 больных с отравлением ФОС оно возникло при воздействии диметоата. Из 12-ти случаев острого отравления СП у 9-ти – острое отравление «Децисом» (действующее вещество – дельтаметрин), у 3-х – сумицидином (фенвалерат).

Объект данного исследования – изучение метаболических нарушений и обезогенных эффектов (избыточная масса тела и ожирение) у больных, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами. **Предмет** – анализ антропометри-

ческих показателей, нарушений липидного и углеводного обмена, дисбаланса гормонов жировой ткани (лептина, адипонектина, резистина и TNF- α).

При обследовании больных использовали общеклинические методы: осмотр, опрос, изучение медицинской документации (данных амбулаторной карты, санитарно-гигиенической характеристики условий труда, акта о несчастном случае на производстве, токсикологических исследований о содержании пестицидов в воздухе рабочей зоны и крови потерпевших), антропометрические данные, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, с эластографией, а также биохимические исследования. Антропометрические обследования проводились стандартными методиками: измерением объема талии (ОТ) и расчётом индекса массы тела (ИМТ) по формуле Kette [1]:

$$\text{ИМТ} = (\text{масса тела в кг}) / (\text{рост в м}^2)$$

Для оценки липидного обмена у больных, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами, исследовали уровень общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ), которые определяли в сыворотке с использованием реактивов Corma (Польша) колориметрическим энзиматическим методом на биохимическом анализаторе. Содержание холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) вычисляли по формуле W.T. Friedewald [1]:

$$\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ТГ} / 2,22)$$

С целью исследования углеводного обмена определяли глюкозу крови глюкозооксидазным методом с использованием реактивов Human (Германия); методом ИФА в сыворотке крови определяли содержание инсулина (Insulin ELISA DPG Instruments GmbH, Германия). Для определения инсулинорезистентности рассчитывали индекс НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле [1]:

$$\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза крови натошак (ммоль/л)} \times \text{инсулин крови натошак (мкЕд/мл)} / 22,5$$

Уровень дислипидемии через 8-

10 лет у больных, перенесших острое отравление 2,4-Д, исследовали на базе медицинской лаборатории ДИЛА г. Киева. Содержание гормонов жировой ткани в сыворотке крови определяли методом ИФА – rider Anthos 2020 (Австрия). Лептин, резистин и адипонектин определяли с помощью реактивов «Demeditec diagnostics» (Германия). TNF- α в сыворотке крови определяли с помощью реактивов «Human TNF- α Platinum bioseins» Bender Med-systems (Австрия) в лаборатории Научно-токсикологического центра имени академика Л.И. Медведя МЗ Украины.

При оценке функционального состояния печени в клинике института определяли активность аланиновой (АЛТ), аспарагиновой (АСТ) аминотрансфераз, щелочной фосфатазы (ЩФ), γ -глутамилтранспептидазы (ГТТП), содержание билирубина (БР), альбумина (А), желчных кислот (ЖК), фибриногена, протромбина, С-реактивного белка (С-РБ), малонового диальдегида (МДА) и показатели тимоловой пробы с помощью унифицированных стандартных методов [96].

Статистическую обработку проводили с использованием методов параметрической статистики по стандартным программам с учётом основных принципов их использования в клинических исследованиях [97]. Все обследования проведены с согласия пациентов при соблюдении этических норм.

Результаты и их обсуждение. В кинической картине обследованных больных с острым отравлением пестицидами и с хронической интоксикацией пестицидами преобладали неврологические нарушения: астено-вегетативный синдром (АВС), токсическая энцефалопатия (ТЭ), вегетативно-сенсорная полиневропатия верхних и нижних конечностей (ВСП). Биохимические и ультрасонографические исследования позволили выявить у ряда больных с острыми и чаще – хроническими интоксикациями токсическое поражение печени (согласно МКБ – 10). По данным медицинской документации и анамнеза у обследованных больных до отравления пестицидами отсутствовала патология печени. Токсическое поражение печени при острых экзогенных интоксикациях чаще обозначается в острый период как

токсическая гепатопатия, при хронических – токсический гепатит [101-102]. У всех обследованных преобладали неврологические нарушения: в 60-85% случаев был диагностирован АВС, реже (14-40%) – ТЭ и у большинства обследованных, особенно при хронической интоксикации пестицидами (ХИП), выявлялась ВСП верхних и нижних конечностей (табл. 1). Токсическое поражение печени с преобладанием цитолитического синдрома определено в 46,4% случаев у больных с острым отравлением гербицидами на основе 2,4-Д, в 55% случаев – при отравлении ФОС, в 66,6% случаев – при отравлении СП и в 84,8% случаев – у больных с ХИП (табл. 1).

Основными клиническими симптомами токсического поражения печени были тошнота, иногда рвота, вздутие живота, дискомфорт в правом верхнем квадранте живота, увеличение переднезаднего размера правой доли печени, повышение плотности печени, а также повышение активности печёночных ферментов и показателей, свидетельствующих о развитии цитолитического синдрома, синдрома внутрипечёночного холестаза и гепатодепрессивного синдрома, критерии оценки которых описаны нами в предыдущих работах [104, 105]. Уже в первые 10-14 дней после острого отравления пестицидами у больных с токсической гепатопатией определяли при

ультрасонографии с эластографией повышение плотности структуры печени, которое нарастало при обследовании через год. Подробно критерии диагностики обследованных больных с токсическим поражением печени и гепатостеатозом с интоксикациями пестицидами, а также частота и выраженность синдромов поражения печени и обоснование дифференцированной терапии изложены нами в предыдущих исследованиях [104, 105]. Частота клинических синдромов у больных с интоксикациями пестицидами, у которых изучались метаболические и обезогенные эффекты в динамике, представлена в табл. 1.

Для оценки частоты метаболических нарушений и обезогенных эффектов обследованные больные были разделены на две группы: I группа – больные без токсического поражения печени, II группа – с токсическим поражением печени, с формированием гепатостеатоза. Такое условное разделение больных сделано с учётом того, что метаболические нарушения, обезогенные эффекты и формирование гепатостеатоза считаются взаимосвязанным процессом [11, 43, 44-46].

Анализируя антропометрические показатели в динамике наблюдения, выявили тенденцию к нарастанию ИМТ и объёма талии (ОТ) у больных, перенесших интоксикации пестицидами с синдромом токсической

Таблица 1

Частота клинических синдромов у больных, перенесших интоксикации пестицидами

Группы обследованных	Количество больных	Синдромы							
		ТЭ		АВС		ВСП		Токсическое поражение печени	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д	56	8	14,3	48	85,7	38	67,9	26	46,4
Острое отравление фосфорорганическими соединениями	40	16	40,0	24	60,0	28	70,0	22	55,0
Острое отравление синтетическими пиретроидами	12	4	16,7	10	83,3	8	66,6	8	66,6
Хроническая интоксикация пестицидами	66	24	36,4	42	63,6	56	84,8	8	84,8

ческого поражения печени (II группа). Оценку показателей ИМТ проводили согласно рекомендациям ВОЗ: 18,5-25 кг/м² – норма, 25-30 – избыточная масса тела (предожирение), 30-35 – ожирение I степени, 35-40 – ожирение II степени, 36 и более – ожирение III степени (морбидное). Объём талии у женщин до 88 см – считался нормой.

Динамика средних показателей ИМТ и ОТ у обследованных больных через год в сравнении с исходным уровнем представлена в табл. 2. Из нее видно, что исходный уровень показателей ИМТ и ОТ у больных с отравлениями без поражения печени хотя и несколько выше нормы, что свидетельствует об избыточной массе тела, но в то же время существенно не отличается от показателей в группе сравнения ($p > 0,05$). При обследовании через год у больных этой группы имеется некоторая тенденция к повышению данных показателей, но средние уровни несущественно отличаются от исходных показателей ($p > 0,05$). В то же время у лиц с острыми отравлениями гербицидами на основе 2,4-Д и ФОС с синдромом токсического поражения печени и гепатостеатозом наблюдается более существенное повышение показателей ИМТ и ОТ по сравнению с исходным уровнем, особенно с группой сравнения в динамике наблюдения через год (табл. 2, $p < 0,05$) и соответствует ожирению I степени. У больных с ХИП без синдрома токсического гепатита как исходные, так и при наблюдении через год антропометрические показатели были несколько выше, чем в группе сравнения. У больных с ХИП с токсическим гепатитом и гепатостеатозом как исходные, так и через год после наблюдения эти показатели были существенно выше, чем в группе сравнения ($p < 0,05$) и соответствовали II-III степени ожирения. Повышение показателей ИМТ и ОТ (отражающего появление преимущественно абдоминального и вероятно висцерального ожирения) в определённой степени свидетельствует о появлении метаболических нарушений и обезогенных эффектов пестицидов (2,4-Д, ФОС и комплекса пестицидов при ХИП).

Выраженность гепатостеатоза, выявляемая ультрасонографически с эластографией оценивалась по коэффициенту ослабле-

ния ультразвука по M.Sasso и соавт.[103]. Если у здоровых лиц контрольной группы коэффициент ослабления ультразвука составлял в среднем $1,26 \pm 0,06$ дБ/см, у лиц группы сравнения, перенесших острое отравление без токсического поражения печени, он отличался несущественно ($p > 0,05$), то у больных, перенесших острое отравление с токсическим поражением печени, он существенно был выше: с отравлением 2,4-Д – $2,29 \pm 0,12$ дБ/см ($p < 0,05$), отравлением ФОС – $2,32 \pm 0,14$ ($p < 0,05$), что по M.Sasso и соавт. соответствовало легкой степени стеатоза, а при ХИП с токсическим гепатитом – $2,58 \pm 0,16$ дБ, что соответствовало умеренному стеатозу.

Изучение биохимических показателей у больных с острыми отравлениями гербицидами на основе 2,4-Д, ФОС и СП без синдрома токсического поражения печени в остром периоде (табл. 3) выявило лишь достоверное повышение уровня МДА ($p < 0,05$), что свидетельствует о формировании окислительного стресса, однако при динамическом наблюдении через год выявлена нормализация его уровня ($p > 0,05$). Уровень трансаминаз, показателей углеводного и липидного обмена у больных данной группы в острый период и через год существенно не отличались от уровня у лиц контрольной группы ($p > 0,05$). У больных с ХИП без токсического гепатита как в исходный период, так и через год наблюдения выявлено лишь значительное повышение уровня МДА ($p < 0,05$), остальные изучаемые показатели углеводного и липидного обмена как в исходном периоде, так и при наблюдении через год существенно не отличались от уровня у лиц контрольной группы ($p > 0,05$), хотя и намечалась тенденция к повышению уровня инсулинорезистентности, общего холестерина и ХСЛПНП (табл. 3).

В свою очередь, биохимическое обследование больных с острыми отравлениями пестицидами с синдромом токсического поражения печени выявило повышенный уровень АЛТ в остром периоде ($p < 0,05$), средний уровень которого практически нормализовался через год. Достоверно повышен уровень АЛТ у больных с ХИП с синдромом токсического гепатита как в исходном периоде наблюдения, так и через

Таблиця 2

Динамика антропометрических показателей у больных, перенесших острые и хронические интоксикации (M±m, числитель – исходный период, знаменатель – через год)

Группы обследованных	Без поражения печени			С токсическим поражением печени		
	п	ИМТ, кг/м ²	Объём талии, см	п	ИМТ, кг/м ²	Объём талии, см
Группа сравнения (n=30)	30	$\frac{29,6 \pm 0,09}{30,2 \pm 0,08}$	$\frac{92,8 \pm 0,08}{94,4 \pm 0,09}$	–	–	–
Острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д (n=56)	30	$\frac{28,5 \pm 0,08}{29,8 \pm 0,07}$	$\frac{90,2 \pm 0,08}{92,4 \pm 0,08}$	26	$\frac{28,8 \pm 0,04}{33,9 \pm 0,04^{***}}$	$\frac{90,8 \pm 0,09}{98,8 \pm 0,09^{***}}$
Острое отравление фосфорорганическими пестицидами (n=40)	18	$\frac{28,4 \pm 0,02}{30,9 \pm 0,1}$	$\frac{89,4 \pm 0,3}{92,2 \pm 0,6}$	22	$\frac{p_{29,2 \pm 0,08}}{p_{34,1 \pm 0,07^{***}}}$	$\frac{91,2 \pm 0,2}{112,2 \pm 0,03^{***}}$
Острое отравление синтетическими пиретроидами (n=12)	4	$\frac{27,2}{28,8}$	$\frac{89,8}{90,2}$	8	$\frac{28,2 \pm 2,4}{39,2 \pm 2,8}$	$\frac{90,9 \pm 2,8}{114,6 \pm 2,4^{***}}$
Хроническая интоксикация пестицидами (n=66)	10	$\frac{28,8 \pm 0,8}{29,8 \pm 0,9}$	$\frac{96,2 \pm 2,9}{102,4 \pm 0,8^*}$	56	$\frac{35,8 \pm 0,02^{**}}{37,9 \pm 0,03^{**}}$	$\frac{118,8 \pm 0,04^{**}}{120,4 \pm 0,06^{**}}$

Примечание: * – при $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем,

** – при $p < 0,05$ в сравнении с группой сравнения.

Таблиця 3
Основные биохимические показатели у больных, перенесших интоксикации пестицидами (числитель — исходный уровень, знаменатель — через год), в зависимости от наличия синдрома токсического поражения печени (M±m)

Показатели	Интоксикации пестицидами без токсического поражения печени						Интоксикации пестицидами с синдромом токсического поражения печени			
	Контрольная группа (n=30)	Отравление 2,4-Д (n=30)	Отравление ФОС (n=18)	Отравление СП (n=4)	ХИП (n=10)		Отравление 2,4-Д (n=26)	Отравление ФОС (n=22)	Отравление СП (n=8)	ХИП (n=56)
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
АЛТ, мкмоль/л	0,44 ± 0,01 0,45 ± 0,01	0,48 ± 0,02 0,47 ± 0,06	0,58 ± 0,18 0,52 ± 0,16	0,62 0,58	0,54 ± 0,09 0,48 ± 0,12	0,98 ± 0,04* 0,52 ± 0,04**	0,98 ± 0,06* 0,62 ± 0,05**	0,92 ± 0,09* 0,54 ± 0,12**	0,99 ± 0,03* 0,88 ± 0,06*	
АСТ, мкмоль/л	0,42 ± 0,01 0,43 ± 0,06	0,42 ± 0,04 0,45 ± 0,06	0,52 ± 0,16 0,54 ± 0,18	0,48 0,47	0,49 ± 0,09 0,48 ± 0,08	0,66 ± 0,04 0,58 ± 0,06	0,69 ± 0,09 0,59 ± 0,09	0,58 ± 0,18 0,52 ± 0,16	0,59 ± 0,02 0,56 ± 0,04	
ГГТП, моль/(час/л)	4,82 ± 0,02 4,88 ± 0,04	4,88 ± 0,08 4,92 ± 0,09	5,24 ± 0,09 5,36 ± 0,09	5,46 5,88	5,66 ± 0,64 5,82 ± 0,96	7,24 ± 0,04* 5,96 ± 0,08	7,88 ± 0,08* 5,99 ± 0,09	6,99 ± 0,2* 4,89 ± 0,28	8,86 ± 0,02* 7,98 ± 0,02*	
МДА, мкмоль/л	2,22 ± 0,09 2,48 ± 0,08	4,64 ± 0,09* 2,98 ± 0,14	4,42 ± 0,14* 2,96 ± 0,28	4,11 2,94	4,48 ± 0,12* 3,96 ± 0,42	5,62 ± 0,08* 5,14 ± 0,07*	6,46 ± 0,09* 5,44 ± 0,07*	5,32 ± 0,28* 5,11 ± 0,24*	7,24 ± 0,02* 7,33 ± 0,04*	
Инсулин, мкЕД/мл	16,02 ± 0,88 15,96 ± 0,94	15,85 ± 1,44 14,96 ± 1,46	14,88 ± 2,12 15,12 ± 2,14	15,92 15,14	17,88 ± 2,84 17,96 ± 2,92	16,99 ± 0,84 17,86 ± 0,96	17,12 ± 0,92 17,94 ± 0,98	16,84 ± 1,62 17,22 ± 1,74	18,24 ± 2,66 18,88 ± 2,84	

Примечание: * — при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой, ** — при $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем.

Таблиця 3 (продолжение)
Основные биохимические показатели у больных, перенесших интоксикации пестицидами (числитель – исходный уровень, знаменатель – через год), в зависимости от наличия синдрома токсического поражения печени (M±m)

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
НОМА- IR	$\frac{3,26 \pm 0,09}{3,48 \pm 0,08}$	$\frac{3,48 \pm 0,11}{3,64 \pm 0,18}$	$\frac{3,78 \pm 0,44}{3,96 \pm 0,56}$	$\frac{3,96}{3,78}$	$\frac{4,84 \pm 0,88}{4,96 \pm 0,94}$	$\frac{4,02 \pm 0,28}{6,92 \pm 0,09^{***}}$	$\frac{3,16 \pm 0,32}{6,42 \pm 0,28^{**}}$	$\frac{3,22 \pm 0,34}{4,98 \pm 0,88}$	$\frac{6,56 \pm 0,04^*}{6,88 \pm 0,03^*}$
Глюкоза нагошак, ммоль/л	$\frac{4,81 \pm 0,26}{4,98 \pm 0,18}$	$\frac{4,88 \pm 0,24}{4,84 \pm 0,16}$	$\frac{4,96 \pm 0,32}{4,82 \pm 0,36}$	$\frac{4,88}{4,91}$	$\frac{4,98 \pm 0,88}{4,99 \pm 0,02}$	$\frac{4,08 \pm 0,32}{4,66 \pm 0,64}$	$\frac{4,88 \pm 0,68}{4,98 \pm 0,72}$	$\frac{4,62}{4,98}$	$\frac{4,98 \pm 0,06}{4,92 \pm 0,08}$
ОХС, ммоль/л	$\frac{4,48 \pm 0,08}{4,46 \pm 0,02}$	$\frac{4,24 \pm 0,42}{4,94 \pm 0,64}$	$\frac{4,32 \pm 0,98}{4,74 \pm 0,92}$	$\frac{4,12}{4,42}$	$\frac{4,98 \pm 0,96}{4,92 \pm 0,94}$	$\frac{4,38 \pm 0,44}{5,98 \pm 0,42}$	$\frac{4,12 \pm 0,08}{5,92 \pm 0,14^*}$	$\frac{4,22}{4,62}$	$\frac{5,86 \pm 0,06^*}{5,88 \pm 0,08^*}$
ТГ, ммоль/л	$\frac{1,22 \pm 0,08}{1,24 \pm 0,09}$	$\frac{1,28 \pm 0,09}{1,46 \pm 0,09}$	$\frac{1,36 \pm 0,12}{1,38 \pm 0,18}$	$\frac{1,24}{1,32}$	$\frac{1,78 \pm 0,42}{1,84 \pm 0,54}$	$\frac{1,32 \pm 0,12}{4,42 \pm 0,22^{**}}$	$\frac{1,28 \pm 0,24}{3,88 \pm 0,11^{**}}$	$\frac{1,32 \pm 0,62}{2,96 \pm 0,74}$	$\frac{4,72 \pm 0,09^*}{4,84 \pm 0,12^*}$
ХСЛП ВП, ммоль/л	$\frac{1,82 \pm 0,08}{1,86 \pm 0,09}$	$\frac{1,77 \pm 0,09}{1,82 \pm 0,09}$	$\frac{1,62 \pm 0,18}{1,58 \pm 0,24}$	$\frac{1,66}{1,74}$	$\frac{1,72 \pm 0,32}{1,74 \pm 0,48}$	$\frac{1,88 \pm 0,12}{1,02 \pm 0,11}$	$\frac{1,84 \pm 0,38}{1,22 \pm 0,48}$	$\frac{1,84}{1,42}$	$\frac{1,02 \pm 0,04}{1,06 \pm 0,05}$
ХСЛП НП, ммоль/л	$\frac{2,92 \pm 0,11}{2,98 \pm 0,18}$	$\frac{2,94 \pm 0,08}{2,98 \pm 0,11}$	$\frac{2,86 \pm 0,28}{2,98 \pm 0,32}$	$\frac{2,94}{2,98}$	$\frac{3,82 \pm 0,64}{3,96 \pm 0,72}$	$\frac{2,98 \pm 0,24}{3,96 \pm 0,08}$	$\frac{2,86 \pm 0,28}{3,96 \pm 0,32}$	$\frac{2,78}{3,44}$	$\frac{3,98 \pm 0,04^*}{4,02 \pm 0,24^*}$

Примечание: * – при $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой,
** – при $p < 0,05$ в сравнении с исходным уровнем.

год ($p < 0,05$, табл. 3). У больных с острым отравлением 2,4-Д, ФОС и ХИП отмечалось достоверное повышение уровня ГГТП ($p < 0,05$). Выявлено и более выраженное повышение среднего уровня МДА, особенно у больных с ХИП ($p < 0,05$). Периодически у ряда обследованных больных наблюдалась транзиторная гипергликемия, однако средний уровень глюкозы в крови существенно не отличался от уровня в группе сравнения ($p > 0,05$). Средний уровень инсулина в крови, хотя и имел тенденцию к повышению у больных с синдромом токсического поражения печени и особенно у больных ХИП, однако достоверных сдвигов не выявлено ($p > 0,05$). В то же время отмечено нарастание инсулинорезистентности у больных, перенесших острое отравление пестицидами с токсическим поражением печени, при наблюдении через год, которое позитивно коррелировало с выраженностью гепатостеатоза ($r = 0,68$) и уровнем МДА ($r = 0,72$). Нарастание инсулинорезистентности (НОМА-IR) было и у больных с ХИП с токсическим гепатитом как в исходный период, так и через год ($p < 0,05$). Среди показателей липидного обмена отмечалось достоверное повышение уровня общего холестерина (ОХС) и ТГ у больных с острым отравлением 2,4-Д и ФОС с токсическим поражением печени через год после наблюдения ($p < 0,05$), а также у больных с ХИП с синдромом токсического гепатита, как в исходном периоде, так и через год ($p < 0,05$). Тенденцию к снижению уровня ХС ЛПВП и к повышению уровня ХСЛПНП зафиксировали у больных с токсическим поражением печени, однако достоверных сдвигов не было ($p > 0,05$). Такие показатели как средний уровень МДА, НОМА-IR (уровень инсулинорезистентности), а также уровень ОХС и ТГ положительно коррелировали с ИМТ и ОТ, а также с выраженностью гепатостеатоза у обследованных больных с поражением печени ($r=0,52-0,78$), что свидетельствует о том, что данные показатели метаболических нарушений являются предикторами формирования и прогрессирования избыточной массы тела и ожирения.

Как известно, продукты перекисного окисления липидов повреждают мембраны печеночных клеток и митохондрий,

повышают поступление и синтез свободных жирных кислот (СЖК) в гепатоцитах, способствуют развитию инсулинорезистентности. В свою очередь, инсулинорезистентность также обуславливает повышенное поступление СЖК в печень, усиливает их избыточный синтез, а также снижает скорость β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, повышает синтез и секрецию ЛПНП и ЛПОНП, что приводит к формированию и прогрессированию гепатостеатоза и ожирения [43, 48, 50, 75].

С целью профилактики прогрессирования метаболических и обезогенных эффектов наряду со снижением калорийности употребляемой пищи, нормализацией режима питания и повышением двигательной активности рекомендован данным больным прием метформина по 500 мг 2 раза в сутки в течение месяца дважды в год с постоянным приемом статинов. Мет-формин при ожирении снижает синтез холестерина и триглицеридов, усиливает липолиз как в печени, так и в жировой ткани, а также тормозит синтез глюкозы в печени и способствует снижению инсулинорезистентности. Статины, в свою очередь, снижают уровень ОХС, ТГ и способствуют нормализации дислипидотеинемии, их применение снижает риск сердечно-сосудистых осложнений.

С целью изучения динамики метаболических нарушений и обезогенных эффектов у больных, перенесших острые отравления пестицидами, в отдаленном периоде через 8-10 лет обследовано 23 больных, перенесших острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д. Из них у 14 больных в исходном периоде в структуре клинических синдромов выявлялась токсическая гепатопатия с формированием гепатостеатоза легкой и умеренной степени (1 группа), а у 9 поражение печени не было диагностировано (2 группа). Третью группу составили 9 практически здоровых лиц. У всех обследованных проведена оценка антропометрического статуса (ИМТ, ОТ), особенностей дислипидотеинемии и содержания в крови основных гормонов жировой ткани- лептина, резистина, адипонектина и TNF- α . Предпочтение определению данных адипокинов отдано в связи с тем, что именно лептин, резистин, адипонектин и TNF- α играют ключевую

роль в розвитку метаболічних порушень, формуванні інсулінорезистентності, гепатостеатоза та ожирення [77-95].

Проведення антропометричних та біохімічних досліджень у хворих, перенеслих гостре отруєння гербицидами на основі 2,4-Д в віддаленому періоді дозволило виявити, що у 14 з 23 хворих, у яких в період гострого отруєння в структурі клінічних синдромів було токсичне ураження печінки з формуванням легкого та помірного гепатостеатоза, відзначено суттєве наростання ваги та ОТ (табл.4). ІМТ достовірно підвищився в середньому до $42,75 \pm 2,39$ ($P < 0,05$), а ОТ – в середньому до $116,9 \pm 5,95$ ($P < 0,05$), що відповідає 2 ступеню ожирення саме абдоминального типу. Відзначено та наростання дисліпопротеїнемії – достовірне підвищення ОХС, ТГ, ЛПНП та атерогенного індексу (табл. 4, $P < 0,05$). В той же час у хворих 2 групи, перенеслих гостре отруєння без токсичного ураження печінки та формування гепатостеатоза суттєвих змін антропометричних та біохімічних показників не відзначено ($P > 0,05$).

Почти аналогічна закономірність спостерігалася та при вивченні рівнів гормонів жирової тканини в крові (табл.5). У хворих, перенеслих гостре отруєння гербицидом на основі 2,4-Д з токсичним ураженням печінки з формуванням гепатостеатоза відзначено достовірне підвищення рівня лептина, резистину та TNF- α на фоні незначителного зниження рівня адипонектину ($P < 0,05$, табл.5).

Вивчення взаємозв'язку рівнів даних адипокінів з антропометричними показниками виявило пряму позитивну кореляційну залежність рівнів лептина з ІМТ, ОТ, вмістом ОХС та ТГ ($r = 0,72$; $0,64$; $0,62$ та $0,76$ відповідно). Рівні резистину та TNF- α також знаходяться в прямій кореляційній зв'язку з вказаними показниками ($r = 0,59$ - $0,68$). Рівень адипонектину був достовірно знижений ($P > 0,05$).

Проведені дослідження підтверджують опубліковані дані про ключову роль даних адипокінів в розвитку метаболічних порушень з формуванням гепатостеатоза та безогенних ефектів [76-95]. Наші дані свідчать

про те, що підвищена секреція лептину, резистину та TNF- α не тільки підтримує метаболічні порушення та безогенні ефекти, але та сприяє їх прогресуванню, що обумовлено, видимо, їх біологічною роллю в організмі.

Відомо, що синтез лептину регулюється ОВ-геном – геном ожирення. В нормі лептин сприяє витраті енергії та катаболізму жирів та вуглеводів [77-78]. Однак при токсичному впливі, активації процесів ПОЛ, підвищенні тону симпатическої нервової системи розвивається селективна лептинорезистентність та компенсаторна гіперлептинемія. При цьому підвищується активуюче вплив лептину на обмін інсуліну та інсулінорезистентність – угнітається транскрипція гена препроінсуліну, та екскреція інсуліну, але та активність інсулінових рецепторів в тканинах.

Продукти ПОЛ, метаболічні порушення, викликані ЕД, підвищують також секрецію резистину та фактора некрозу опухолі- (TNF- α), які, в свою чергу є одним з основних факторів, сприяючих прогресуванню інсулінорезистентності, активації адипогенезу, розвитку ожирення та цукрового діабету 2 типу [82-86]. TNF- α та резистин в відмінності від адипонектину, мають прозапальний вплив, підтримують в жировій тканині та в печінці вялопливуче запалення, обумовлюючи дисбаланс гормонів жирової тканини та прогресування гепатостеатоза [82-86]. Неможливо виключити, що підвищений рівень резистину та TNF- α у досліджуваних хворих 1 групи також підтримує вялопливуче запалення, гепатостеатоз та ожирення. У здорових осіб гормон жирової тканини адипонектин сприяє затриманню процесів ПОЛ, інсулінорезистентності, але та стимулює секрецію протизапальних, антибезогенних та антидіабетогенних факторів. Однак продукти ПОЛ, гіперлептинемія, підвищення секреції резистину та TNF- α різко затримують синтез адипонектину, що сприяє прогресуванню гепатостеатоза та ожирення [80, 81, 86-92]. Серед досліджуваних нами хворих 1 групи у 7 з 14 хворих він був значно знижений, серед-

Антропометрические и биохимические показатели у больных, перенесших острое отравление гербицидами на основе 2,4-д в отдаленном периоде /M±mт/

Показатели	Больные, перенесшие отравление 2,4-Д		Контрольная группа (n=9)
	I группа (n=14)	II группа (n=9)	
ИМТ, кг/м ²	42,75 ± 2,39*, **	31,1 ± 2,58	27,4 ± 0,26
ОБЕМ ТАЛИИ, см	116,9 ± 5,95*, **	87,7 ± 1,57	86,8 ± 0,84
ОХС, ммоль/л	6, ± 0,19*, **	5,52 ± 0,27	4,62 ± 0,18
ТГ, ммоль/л	1,96 ± 0,21*, **	1,55 ± 0,20	1,32 ± 0,16
ХСЛПВП, ммоль/л	1,57 ± 0,09	1,50 ± 0,16	1,68 ± 0,14
ХСЛПНП, ммоль/л	3,88 ± 0,31*	3,22 ± 0,34	2,44 ± 0,18
ХСЛПОНП, ммоль/л	0,80 ± 0,06	0,72 ± 0,09	0,56 ± 0,08
Индекс атерогенности	3,15 ± 0,18*	2,69 ± 0,36	2,24 ± 0,18

Примечание: * при P < 0,05 в сравнении с контрольной группой

** при P < 0,05 в сравнении со 2-й группой

Таблиця 5

Содержание гормонов жировой ткани у больных, перенесших острое отравление гербицидами на основе 2,4-Д в отдаленном периоде

Показатели	Больные, перенесшие отравление 2,4-Д		Контрольная группа (n=9)
	I группа (n=14)	II группа (n=9)	
ЛЕПТИН, нг/мл	13,73 ± 0,22*, **	5,83 ± 0,39	5,37 ± 0,26
РЕЗИСТИН, нг/мг	0,83 ± 0,24*, **	0,44 ± 0,29	0,41 ± 0,24
АДИПОНЕКТИН, мкг/мл	9,42 ± 0,47*	9,88 ± 0,59	10,38 ± 0,13
TNF- α, пг/мл	13,2 ± 0,28*, **	2,6 ± 0,32*, **	1,13 ± 0,22

Примечание: * при P < 0,05 в сравнении с контрольной группой

** при P < 0,05 в сравнении со 2-й группой

ний уровень существенно отличался от контрольной группы (p<0,05).

Таким образом, проведенные динамические исследования по оценке частоты и выраженности метаболических нарушений и обезогенных эффектов у больных, перенесших острые и хронические интоксикации пестицидами позволяют, сделать следующие **выводы**:

1. У больных с острым отравлением

гербицидами на основе 2,4-Д, СП и ФОС с синдромом токсического поражения печени и особенно у больных с хронической интоксикацией пестицидами с синдромом токсического гепатита уже в исходный период отмечаются повышенные уровни МДА (p<0,05) и дислиппротеинемия, нарастающие в динамике наблюдения через год с одновременным повышением ОХС и триглицеридов (p<0,05), инсулино-

резистентності ($p < 0,05$) і избыточної маси тіла, що свідчить про формування метаболічних порушень і обезогенних ефектів.

2. Індивідуальний контроль за наростанням рівней МДА, тригліцеридів і інсулінорезистентності – предикторів формування избыточної маси тіла, со своєчасною їх коррекцією у больових, перенесших інтоксикації пестицидами, стане вагомим вкладом в попередження розвитку компонентів метаболічного синдрому, стеатогепатоза і ожирення.

3. ПОВИШЕНИЙ рівень гормонів жирової тканини в крові – лептина, резистина і TNF- α ($p < 0,05$) на фоні умереного зниження рівня адипонектину у больових, перенесших гостре отравлення гербицидами на основі 2,4-Д, в віддаленому періоді дозволяє прогнозувати підвищений ризик прогресивного течення стеатогепатоза і ожирення, для профілактики яких рекомендовано наряду з зменшенням калорійності їжі і підвищенням двигальної активності довготривале застосування метформіну і статинів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Grundy S.M. Diagnosis and management of the metabolic syndrome an American Heart Association/ National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement / S.M.Grundy, J.I.Cleeman, S.R.Daniels [et al.] // *Circulation*. – 2005. – 112 (17). – P. 2735–2752.
2. Whyne T.F. Metabolic syndrome, peripheral vascular disease and coronary artery disease: a concise review / T.F.Wayne // *Int J Angiol*. – 2010. – 19 (3). – P. 96–99.
3. Bestermann W. Addressing the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome in the southeastern United States, part II: treatment recommendations for management of the global cardiovascular risk of hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus, and the metabolic syndrome / W.Bestermann, M.C.Houston, J.Basile [et al.] // *Am J Med Sci*. – 2005. – 329 (6). – P. 292–305.
4. Kohro T. The Japanese national health screening and intervention program aimed at preventing worsening of the metabolic syndrome / T.Kohro, Y.Furui, N.Mitsutake [et al.] // *Int Heart J*. – 2008. – 49 (2). – P. 193–203.
5. Мітченко О.І. Дисліпідемія: діагностика, профілактика та лікування. Методичні рекомендації Асоціації кардіологів України / О.І.Мітченко, М.І.Луїтай. – Київ, 2011. – 48 с.
6. Ogden C.L. Prevalence of obesity in the United States / C.L.Ogden, M.D.Carroll, K.M.Flegal // *JAMA*. – 2014. – № 312 (2). – P. 189–190.
7. Heindel J.J. Role of nutrition and environmental endocrine disrupting chemicals during the perinatal period on the aetiology of obesity / J.J.Heindel, F.S.Saal // *Mol Cell Endocrinol*. – 2009. – №304 (1–2). – P. 90–96.
8. Grundy S.M. A changing paradigm for prevention of cardiovascular disease: emergence of the metabolic syndrome as a multiplex risk factor / S.M.Grundy // *Eur. Heart J*. – 2008. – Suppl. 10. – P. 16–23.
9. Forsblom C. Metabolic Syndrome as a risk factor for cardiovascular disease, mortality, and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes / C.Forsblom, J.Wadén, M.Saraheimo [et al.] // *Diabetes Care*. – 2009. – № 32 (5). – P. 950–952.
10. Grün F. Endocrine disruptors as obesogens / F.Grün, B.Blumberg // *Mol Cell Endocrinol*. – 2009. – №304 (1–2). – P. 19–29.
11. Kirkley A.G. Environmental endocrine disruption of energy metabolism and cardiovascular risk / A.G.Kirkley, R.M.Sargis [et al.] // *Curr Diab Rep*. – 2014. – №14 (6). – P. 494–511.
12. Darbre P.D. Endocrine Disruptors and Obesity / P.D.Darbre // *Curr Obes Rep*. – 2017. – №6. – P. 618–627.
13. Darbre P.D. Endocrine Disruption and Human Health / P.D.Darbre. – New York: Academic Press, 2015. – 390 p.
14. Janesick A.S. Obesogens: an emerging threat to public health / A.S.Janesick, B.Blumberg // *Am J Obstet Gynecol*. – 2016. – №214 (59). – P. 559–650.
15. Ansari G.A. Fatty acid conjugates of xenobiotics / G.A.Ansari, S.Bhupendra, B.S.Kaphalia [et al.] // *Toxicol Lett*. – 1995. – №75 (1–3). – P. 1–17.
16. Grün F. Endocrine-disrupting organotin compounds are potent inducers of adipogenesis in vertebrates / F.Grün, H.Watanabe, Z.Zamarian [et al.] // *Mol Endocrinol*. – 2006. – №20 (9). – P. 2141–2155.
17. Tang-Péronard J.L. Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans. / J.L.Tang-Péronard, H.R.Andersen, T.K.Jensen [et al.] // *Obes Rev*. – 2011. – №12 (8). – P. 622–636.
18. Ferré P. The biology of peroxisome proliferator-activated receptors: relationship with lipid metabolism and insulin sensitivity / P.Ferré // *Diabetes*. – 2004. – №53, Suppl 1. – P. 43–50.
19. Masuno H. Bisphenol A in combination with insulin can accelerate the conversion of 3T3-L1 fibroblasts to adipocytes / H.Masuno, T.Kidani, K.Sekiya [et al.] // *J Lipid Res*. – 2002. – №43 (5). – P. 676–684.
20. Janesick A. PPAR γ as the target of obesogens / A.Janesick, B.Blumberg // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2011. – №127 (1–2). – P. 4–8.
21. Li X. The environmental obesogen tributyltin chloride acts via peroxisome proliferator activated receptor gamma to induce adipogenesis in murine 3T3-L1 preadipocytes / X.Li, J.Ycaza, B.Blumberg // *J Steroid Biochem Mol Biol*. – 2011. – №127 (1–2). – P. 9–15.

22. *Manikkam M.* Plastics derived endocrine disruptors (BPA, DEHP and DBP) induce epigenetic transgenerational inheritance of obesity, reproductive disease and sperm epimutations / M.Manikkam, R.Tracey, C.Guerrero-Bosagna [et al.] // *PLoS One.* – 2013. – № 8 (1). – e55387.
23. *Heindel J.J.* The Obesogen hypothesis: current status and implications for human health / J.J.Heindel, T.T.Schug // *Curr Environ Health Rpt.* – 2014. – № 1. – P. 333–340.
24. *Boas M.* Environmental chemicals and thyroid function. / M.Boas, U.Feldt-Rasmussen, N.E.Skakkebaek, K.M.Main // *Eur J Endocrinol.* – 2006. – №154 (5). – P. 599–611.
25. *Williams G.* Aromatase up-regulation, insulin and raised intracellular oestrogens in men, induce adiposity, metabolic syndrome and prostate disease, via aberrant ER- α and GPER signalling / G.Williams // *Mol Cell Endocrinol.* – 2012. – №351 (2). – P. 269–278.
26. *Guérin T.* Organotin levels in seafood and its implications for health risk in high-seafood consumers / T.Guérin, V.Sirot, J.L.Volatier [et al.] // *Sci Total Environ.* – 2007. – №388 (1-3). – P. 66–77.
27. *Coronado-González J.A.* Inorganic arsenic exposure and type 2 diabetes mellitus in Mexico / J.A.Coronado-González, L.M.Del Razo [et al.] // *Environ Res.* – 2007. – №104 (3). – P. 383–389.
28. *Zhang J.* Endocrine-disrupting effects of Pesticides through interference with human glucocorticoid receptor/ J.Zhang, R.Liu [et al.] // *Environ Sci Technol.* – 2016. – №50 (1). – P. 435–443.
29. *Huang P.C.* Phthalates exposure and endocrinal effects: an epidemiological review / P.SC.Huang, S.H.Liou, I.K.Ho [et al.] // *J Food Drug Anal.* – 2012. – №20 (4). – P. 719–733.
30. *Mostafalou S.* Pesticides: an update of human exposure and toxicity / S.Mostafalou, M.Abdollahi // *Arch Toxicol.* – 2017. – 91 (2). – P. 549–599.
31. *Valvi D.* Prenatal concentrations of polychlorinated biphenyls, DDE, and DDT and overweight in children: a prospective birth cohort study / D.Valvi, M.A.Mendez [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2012. – №120 (3). – P. 451–457.
32. *Bramwell L.* Associations between human exposure to polybrominated diphenyl ether flame retardants via diet and indoor dust, and internal dose: A systematic review. / L.Bramwell, S.V.Glinianaia, J.Rankin, M.Rose [et al.] // *Environ Int.* – 2016. – №92-93. – P. 680–694.
33. *Lee D.H.* Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes / D.H.Lee, M.W.Steffes, A.Sjödin [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – №6 (1). – P. 159–177.
34. *Hu P.* Differential effects on adiposity and serum marker of bone formation by post-weaning exposure to methylparaben and butylparaben / P.Hu, R.C.Kennedy, X.Chen [et al.] // *Environ Sci Pollut Res Int.* – 2016. – №23 (21). – P. 21957–21968.
35. *Adigun A.A.* Neonatal organophosphorus pesticide exposure alters the developmental trajectory of cell-signaling cascades controlling metabolism: differential effects of diazinon and parathion / A.A.Adigun, N.Wrench, F.J.Seidler [et al.] // *Environ Health Perspect.* – 2010. – №118 (2). – P. 210–215.
36. *Panahi P.* Stimulatory effects of malathion on the key enzymes activities of insulin secretion in langerhans islets, glutamate dehydrogenase and glucokinase / P.Panahi, S.Vosough-Ghanbari, S.Pournourmohammadi [et al.] // *Toxicol Mech Methods.* – 2006. – №16 (4). – P. 161–167.
37. *Skinner M.K.* Ancestral dichlorodiphenyltrichloroethane (DDT) exposure promotes epigenetic transgenerational inheritance of obesity / M.K.Skinner, M.Manikkam, R.Tracey [et al.] // *BMC Med.* – 2013. – № 11. – P. 228–232.
38. *Grün F.* Environmental obesogens: organotins and endocrine disruption via nuclear receptor signaling / F.Grün, B.Blumberg // *Endocrinol.* – 2006. – №147, (6 Suppl). – P. 50–55.
39. *Lim S.* Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance / S.Lim, S.Y.Ahn, I.C.Song, [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – №4 (4). – P. 51–86.
40. *Kucka M.* Atrazine acts as an endocrine disrupter by inhibiting cAMP-specific phosphodiesterase-4 / M.Kucka, K.Pogrmic-Majkic, S.Fa [et al.] // *Toxicol Appl Pharmacol.* – 2012. – №265 (1). – P. 19–26.
41. *Alves M.G.* Exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid alters glucose metabolism in immature rat Sertoli cells / M.G.Alves, A.Neuhaus-Oliveira, P.I.Moreira // *Reprod Toxicol.* – 2013. – №38. – P. 38–81.
42. *Wang X.* Fipronil insecticide toxicology: oxidative stress and metabolism / X.Wang, M.A.Martinez, Q.Wu [et al.] // *Crit Rev Toxicol.* – 2016. – №46 (10). – P. 876–899.
43. *Heindel J.J.* Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders / J.J.Heindel, B.Blumberg, M.Cave [et al.] // *Reprod Toxicol.* – 2017. – № 68. – P. 3–33.
44. *Warner M.* Prenatal exposure to dichlorodiphenyltrichloroethane and obesity at 9 years of age in the CHAMACOS study cohort / M.Warner, A.Wesselink, K.G.Harley [et al.] // *Am J Epidemiol.* – 2014. – №179 (11). – P. 1312–1322.
45. *Smink A.* Exposure to hexachlorobenzene during pregnancy increases the risk of overweight in children aged 6 years / A.Smink, N.Ribas-Fito, R.Garcia [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2008. – №97 (10). – P. 1465–1469.
46. *Tang-Péronard J.L.* Endocrine-disrupting chemicals and obesity development in humans / J.L.Tang-Péronard, H.R.Andersen, T.K.Jensen [et al.] // *Obes Rev.* – 2011. – №12 (8). – P. 622–636.
47. *Liu Y.* Maternal Exposure to Synthetic Chemicals and Obesity in the Offspring: Recent Findings / Y.Liu, K.E.Peterson // *Curr Environ Health Rep.* – 2015. – №2 (4). – P. 339–347.
48. *Nappi F.* Endocrine Aspects of Environmental "Obesogen" Pollutants / F.Nappi, L.Barrea, C.Di Somma [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2016. – 13 (8). – e765.
49. *Gadupudi G.S.* PCB126-Induced Disruption in Gluconeogenesis and Fatty Acid Oxidation Precedes Fatty Liver in Male Rats / G.S.Gadupudi, W.D.Klaren [et al.] // *Toxicol Sci.* – 2016. – 149 (1). – P. 98–110.
50. *Kaiser J.P.* Putative mechanisms of environmental chemical-induced steatosis / J.P.Kaiser, J.C.Lipscomb, S.C.Wesselkamper // *Int J Toxicol.* – 2012. – №31 (6). – P. 551–563.
51. *Joshi-Barve S.* Alcoholic, Nonalcoholic, and Toxicant-

- Associated Steatohepatitis: Mechanistic Similarities and Differences / S.Joshi-Barve, I.Kirpich [et al.] // *Cell Mol Gastroenterol Hepatol.* – 2015. – №1 (4). – P. 356–367.
52. Swaminathan K. Pesticides and human diabetes: A link worth exploring? / K.Swaminathan // *Diabet Med.* – 2013. – №30 (11). – P. 1268–1271.
53. Mostafalou S. The role of environmental pollution of pesticides in human diabetes / S.Mostafalou, A.Mohammad // *Int J Pharmfcol.* – 2012. – №8. – P. 139–140.
54. Thayer K.A. Role of environmental chemicals in diabetes and obesity: a National Toxicology Program workshop review / K.A.Thayer, J.J.Heindel, J.R.Bucher, M.A.Gallo // *Environ Health Perspect.* – 2012. – №120 (6). – P. 779–780.
55. Beausoleil C. Low dose effects and non-monotonic dose responses for endocrine active chemicals: science to practice workshop / C.Beausoleil, J.N.Ormsby, A.Gies [et al.] // *Chemosphere.* – 2013. – №93 (6). – P. 847–856.
56. Croes K. Endocrine actions of pesticides measured in the Flemish environment and health studies (FLEHS I and II) / K.Croes, E.Den Hond [et al.] // *Environ Sci and Pollut Res.* – 2015. – №22 (19). – P. 14589–14599.
57. Swedenborg E. Endocrine disruptive chemicals: mechanisms of action and involvement in metabolic disorders / E.Swedenborg, J.Rüegg [et al.] // *J of Molecular Endocrinology.* – 2009. – №43. – P. 1–10.
58. Martínez J.A. Epigenetics in adipose tissue, obesity, weight loss, and diabetes / J.A.Martínez, F.I.Milagro, K.J.Claycombe [et al.] // *Adv Nutr.* – 2014. – №5 (1). – P. 71–81.
59. Lim S. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance / S.Lim, S.Young [et al.] // *PLoS One.* – 2009. – №4 (4). – P. 35–42.
60. Kamath V. Altered glucose homeostasis and oxidative impairment in pancreas of rats subjected to dimethoate intoxication / V.Kamath, P.S.Rajini // *Toxicology.* – 2007. – №231 (2-3). – P. 137–46.
61. Abdollahi M. Hyperglycemia associated with increased hepatic glycogen phosphorylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase in rats following subchronic exposure to malathion / M.Abdollahi, M.Donyavi, S.Pourmourmohammadi [et al.] // *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* – 2004. – №137 (4). – P. 343–347.
62. Al-Eryani L. Identification of Environmental Chemicals Associated with the Development of Toxicant-associated Fatty Liver Disease in Rodents / L.Al-Eryani, L.B.Wahlang, K.C.Falkner [et al.] // *Toxicol Pathol.* – 2014. – №1. – P. 62–72.
63. Bringham I. Early hepatic insult in the offspring of obese maternal mice / I.Bringhenti, F.Ornellas, M.A.Martins [et al.] // *Nutr Res.* – 2015. – №35 (2). – P. 136–145.
64. Kumar J. Persistent organic pollutants and liver dysfunction biomarkers in a population-based human sample of men and women / J.Kumar, L.Lind, S.Salihovic [et al.] // *Environ Res.* – 2014. – №134. – P. 251–256.
65. Yorita Christensen K.L. Multiple classes of environmental chemicals are associated with liver disease: NHANES 2003-2004. / K.L.Yorita Christensen, C.K.Carrico, A.J.Sanyal [et al.] // *Int J Hyg Environ Health.* – 2013. – №216 (6). – P. 703–709.
66. Lee D.H. Association between serum concentrations of persistent organic pollutants and insulin resistance among non-diabetic adults: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002 / D.H.Lee, D.R.Jacobs Jr [et al.] // *Diabetes Care.* – 2007. – №30 (3). – P. 622–628.
67. Stegemann R. Transgenerational inheritance of metabolic disease/ R.Stegemann, D.A.Buchner // *Semin Cell Dev Biol.* – 2015. – 1. – P. 30–39.
68. Penell J. Persistent organic pollutants are related to the change in circulating lipid levels during a 5 year follow-up / J.Penell [et al.] // *Environ Res.* – 2014. – №134. – P. 190–197.
69. Arrebola J.P. Associations of accumulated exposure to persistent organic pollutants with serum lipids and obesity in an adult cohort from Southern Spain / L.P.Arrebola [et al.] // *Environ Pollut.* – 2014. – №195. – P. 9–15.
70. Lee D.H. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes / D.H.Lee [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – №6 (1). – P. 159–177.
71. Smith C.J. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome / C.J.Smith, K.K.Ryckman // *Diabetes Metab Syndr Obes.* – 2015. – №8. – P. 295–302.
72. Гильманов А.Ж. Влияние диоксиносодержащего гербицида 2,4-Д на гормональный статус экспериментальных животных / А.Ж.Гильманов, Ш.Н.Галимов и др. // *Медицина труда и промышленная экология.* – 1997. – № 8. – С. 5–18.
73. Редька О.Г. Монографічні аспекти реакції тиротропів аденогіпофіза як наслідок хронічної інтоксикації малими дозами пестициду 2,4-Д / О.Г.Редька // *Таврический медико-биологический вестник.* – 2010. – т. 13 (1). – С. 161–164.
74. Watt B.E. Chlorophenoxyacetic herbicides – mechanisms of toxicity / B.E. Watt, S.M. Bradberry, J.A. Vale // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1999. – №37, 3. – P. 357–358.
75. Карманова Д.С. Влияние нетоксичных доз гербицида 2,4-ДА на динамику массы тела животных в эксперименте / Д.С.Карманова, Л.А.Чеснокова, С.И.Красиков // *Оренбургский медицинский вестник.* – 2015. – №3. – С. 203–206.
76. Tayeb W. Alteration of lipid status and lipid metabolism, induction of oxidative stress and lipid peroxidation by 2,4-dichlorophenoxyacetic herbicide in rat liver / W.Tayeb, A.Nakbi, I.Cheraief [et al.] // *Toxicol Mech Methods.* – 2013. – №23 (6). – P. 449–458.
77. Coady K.K. Evaluation of potential endocrine activity of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid using in vitro assays / K.K.Coady, H.Lynn Kan, M.R. Schisler [et al.] // *Toxicol In Vitro.* – 2014. – №28 (5). – P. 1018–1025.
78. Fasshauer M. Adipokines in health and disease / M.Fasshauer, M.Blüher // *Trends Pharmacol Sci.* – 2015. – №36 (7). – P. 461–470.
79. Marques-Vidal P. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes. The CoLaus study / P.Marques-Vidal, R.Schmid, M.Bochud [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – 7 (12). – P. 517–568.
80. Wang M. Adiponectin increases macrophages cholesterol efflux and suppresses foam cell formation in patients with type 2 diabetes mellitus / M.Wang, D.Wang, Y.Zhang [et

- al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – №229 (1). – P. 62–70.
81. *At T.* Adiponectin: mechanistic insights and clinical implications / T.At, S.Pe // *Diabetologia*. – 2012. – №55). – P. 2319–2326.
82. *Mondal A.K.* Effect of endoplasmic reticulum stress on inflammation and adiponectin regulation in human adipocytes / A.K.Mondal, S.K.Das, V.Varma [et al.] // *Metab Syndr Relat Disord*. – 2012. – №10 (4). – P. 297–306.
83. *Daniele G* The inflammatory status score including IL-6, TNF- α , osteopontin, fractalkine, MCP-1 and adiponectin underlies whole-body insulin resistance and hyperglycemia in type 2 diabetes mellitus / G.Daniele, R.Guardado Mendoza, D.Winnier [et al.] // *Acta Diabetol*. – 2014. – №51 (1). – P. 123–131.
84. *Popko K.* Proinflammatory cytokines Il-6 and TNF- α and the development of inflammation in obese subjects / K.Popko, E.Gorska, A.Stelmaszczyk-Emmel [et al.] // *Eur J Med Res*. – 2010. – №15, Suppl 2. – P. 120–122.
85. *Hotamisligil G.S.* Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance / G.S.Hotamisligil, N.S.Shargill, B.M.Spiegelman // *Science*. – 1993. – №259. – P. 87–91.
86. *Liu C.* Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis / C.Liu, X.Feng, Q.Li [et al.] // *Cytokine*. – 2016. – 86. – P. 100–109.
87. *Dunmore S.* The role of adipokines in β -cell failure of type 2 diabetes / S.J.Dunmore, J.E.Brown // *J Endocrinol*. – 2013. – №216 (1). – P. 37–45.
88. *Chakraborti C.K.* Role of adiponectin and some other factors linking type 2 diabetes mellitus and obesity / C.K.Chakraborti // *World J Diabetes*. – 2015. – №6 (15). – P. 1296–1308.
89. *Титов В.Н.* Лептин и адипонектин в патогенезе метаболического синдрома / В.Н.Титов // *Клиническая медицина*. – 2014. – №4. – С. 20–29.
90. *Вавилова Т.П.* Биологическая роль адипокинов как маркеров патологических состояний / Т.П.Вавилдла, А.П.Плетень, Р.К.Михеев // *Вопросы питания*. – 2017. – №86 (2). – С. 5–13.
91. *Zaidi S.* Relationship of serum resistin with insulin resistance and obesity / S.I.Zaidi, T.A.Shirwany // *J Ayub Med Coll Abbottabad*. – 2015. – №27 (3). – P. 552–555.
92. *Oh K.J.* Metabolic adaptation in obesity and type ii diabetes: myokines, adipokines and hepatokines / K.J.Oh, D.S.Lee, W.K.Kim // *Int J Mol Sci*. – 2016. – №18 (1). – P. 8–32.
93. *Enriori P.J.* Leptin resistance and obesity / P.J.Enriori, A.E.Evans, P.Sinnayah [et al.] // *Obesity (Silver Spring)*. – 2006. – №14 (5). – P. 254–258.
94. *Norata G.D.* Plasma resistin levels correlate with determinants of the metabolic syndrome / G.D.Norata, M.Ongari, K.Garlaschelli [et al.] // *Eur J Endocrinol*. – 2007. – №156 (2). – P. 279–284.
95. *Rajala M.W.* Regulation of resistin expression and circulating levels in obesity, diabetes, and fasting / M.W.Rajala, Y. Qi, H.R.Patel [et al.] // *Diabetes*. – 2004. – №53 (7). – P. 1671–1679.
96. *Stanley T.L.* TNF-alpha antagonism with etanercept decreases glucose and increases the proportion of high molecular weight adiponectin in obese subjects with features of the metabolic syndrome / T.L.Stanley, M.V.Zanni, S.Johnsen [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2011. – №96 (1). – P. 146–150.
97. *Камышиников В.С.* Клинические лабораторные тесты от А до Я и их диагностические профили / В.С.Камышиников. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 320 с.
98. *Лапач С.Н.* Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н.Лапач. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
99. *Androutsopoulos V.P.* A mechanistic overview of health associated effects of low levels of organochlorine and organophosphorous pesticides / V.P.Androutsopoulos, A.F.Hernandez, J.Liesivuori [et al.] // *Toxicology*. – 2013. – №9. – P. 89–94.
100. *Sun L.* Chronic exposure to paclobutrazol causes hepatic steatosis in male rockfish *Sebastes marmoratus* and the mechanism involved pesticides / L.Sun, J.Li, Z.Zuo [et al.] // *Aquat Toxicol*. – 2013. – 9. – P. 148–153.
101. *Bhaskar R.* Pesticides in mixture disrupt metabolic regulation: in silico and in vivo analysis of cumulative toxicity of mancozeb and imidacloprid on body weight of mice / R.Bhaskar, B.Mohanty // *Gen Comp Endocrinol*. – 2014. – 2. – P. 226–234.
102. *Гепатология* / под ред. Н.А.Буна, Н.Р.Колледжа, Б.Р.Уолкела. Пер. с англ. – М.: Рид Элсивер, 2009. – 192 с.
103. *Лужников Е.А.* Клиническая токсикология / Е.А.Лужников // М.: Медицина. – 1994. – 256 с.
104. *Sasso M.* Controlled attenuation parameter (CAP): a novel VCTE™ guided ultrasonic attenuation measurement for the evaluation of hepatic steatosis: preliminary study and validation in a cohort of patients with chronic liver disease from various causes / M.Sasso, M.Beaugrand, V. de Ledinghen [et al.] // *Ultrasound Med Biol*. – 2010. – 36 (1). – P. 1825–1835.
105. *Бубало Н.Н.* Поражение гепатобилиарной системы, окислительный стресс и дифференцированное применение антиоксидантов у больных при острых и хронических интоксикациях пестицидами / Н.Н.Бубало, Г.М.Балан // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2017. – 4. – С. 45–55.
106. *Бубало Н.Н.* Синдром внутріпеченочного холестаза у больных с острыми и хроническими интоксикациями пестицидами / Н.Н.Бубало, Г.М.Балан // *Сучасні проблеми токсикології*. – 2018. – 1. – С. 39–48.

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ, ОБЕЗОГЕННІ ЕФЕКТИ І ДИСБАЛАНС ГОРМОНІВ ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРІ ТА ХРОНІЧНІ ІНТОКСИКАЦІЇ ПЕСТИЦИДАМИ

Н.М.Бубало і Г.М.Балан

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета – вивчити частоту метаболічних порушень та обезогенних ефектів у хворих, що перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами, і обґрунтувати методи оцінки їхньої вираженості для оптимізації диференційної терапії та профілактики.

Матеріали і методи. У 104 сільськогосподарських робітників, що перенесли гострі отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д, фосфорорганічними пестицидами і синтетичними піретроїдами, та 66 хворих з хронічною інтоксикацією пестицидами у початковий період і через рік вивчено показники окислювального стресу, вуглеводного та жирового обміну в залежності від розвитку синдрому токсичного ураження печінки. У хворих, що перенесли гостре отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д, вивчено також дисбаланс гормонів жирової тканини – лептину, резистину, адипонектину і TNF- α .

Висновки. Динамічне спостереження дозволило встановити, що в осіб, які перенесли гострі та хронічні інтоксикації пестицидами з синдромом токсичного ураження печінки, розвиваються метаболічні порушення та обезогенні ефекти відповідно до ступеня прогресування гепатостеатозу. Підвищений рівень гормонів жирової тканини у крові – лептину, резистину і TNF- α на фоні значного зниження рівня адипонектину у хворих, які перенесли отруєння гербіцидами 2,4-Д, дозволяє прогнозувати підвищений ризик прогресивного перебігу стеатогепатозу та ожиріння, для профілактики якого обґрунтований тривалий прийом метформіну та статинів.

Ключові слова: метаболічні порушення, обезогенні ефекти, дисбаланс гормонів, жирові тканини, гострі та хронічні інтоксикації, пестициди.

METABOLIC DISORDERS, EFFECTS OF OBESE GENES AND IMBALANCE OF FATTY TISSUE HORMONES IN PATIENTS AFTER ACUTE AND CHRONIC INTOXICATION WITH PESTICIDES

N. Bubalo and H. Balan

State Enterprise “L. I. Medved’s Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety, Ministry of Health of Ukraine”, Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. The objective is to study the incidence of metabolic disorders and effects of obese genes in patients after acute and chronic intoxication with pesticides and to justify methods for evaluating their severity to optimize differentiated therapy and prevention.

Material and methods. In 104 agricultural workers after acute poisoning with 2,4-D based herbicides, organophosphorus pesticides and synthetic pyrethroids, and 66 patients with chronic intoxication with pesticides in the initial period and a year later, parameters of oxidative stress, carbohydrate and fat metabolism were studied, depending on the development of toxic liver damage syndrome. In patients after acute poisoning with 2,4-D-based herbicides, imbalance of fatty tissue hormones – leptin, resistin, adiponectin and TNF- α – has also been studied.

Conclusion. Dynamic observation has made it possible to establish that in those who have had acute and chronic intoxication with pesticides with toxic liver damage syndrome, metabolic disorders and effects of obese genes develop as the progression of hepatosteatosis develops. The increased level of fatty tissue hormones in the blood – leptin, resistin and TNF- α , at the background of a slight decrease in adiponectin levels in patients who have had poisoning with 2,4-D-based herbicides, allows predicting an increased risk of a progressive course of steatohepatosis and obesity, prevention of which is based on the long-term use of metformin and statins

Key words: metabolic disorders, effects of obese genes, imbalance of fatty tissue, acute and chronic intoxications, pesticides.

Надійшла до редакції 17.07.2018