

ПАТОЛОГІЯ ПЕЧІНКИ ТА ШЛУНКА У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ОТРУЄННЯМ ГЕРБИЦИДАМИ НА ОСНОВІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСІОЦТОВОЇ КИСЛОТИ У ГОСТРИЙ ТА ВІДДАЛЕНИЙ ПЕРІОДИ

Г.М. Балан, доктор мед.наук, професор, О.А. Харченко, Н.М. Бубало,
В.А. Бабич, кандидат мед.наук, Т.В. Мимренко

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

Резюме. Встановлено, що патологія гепатобіліарної системи у хворих з гострим отруєнням 2,4-Д супроводжується розвитком токсичної гепатопатії в 17,5% (28 випадків з 160), з них I ст. — 60,7%, II ст. — 39,3%, переважно з цитолітичним та гепатодепресивним синдромом помірного ступеня вираженості з порушеннями в системі перекисне окислення ліпідів / антиоксидантний захист. У поодиноких випадках (7,5%) у хворих у перші дні після отруєння гербицидами на основі 2,4-Д діагностували гострий ерозивний гастрит, який характеризувався розвитком деструктивно-дистрофічних ушкоджень слизової оболонки шлунка у вигляді гострих ерозій — плоских поверхневих утворень з геморагічними крапкоподібними включеннями на поверхні. При динамічному спостереженні за хворими визначили повний регрес ерозій шлунка через 3-4 тижні після отруєння. Спостерігалися зміни характеру перебігу хронічних гастритів: так, у хворих, що перенесли гостре отруєння 2,4-Д, через 5 років у півтора-два рази частіше, ніж у осіб контрольної групи, збільшилась частота атрофічних гастритів. Після включення до комплексної терапії інфузій α -ліпоевої кислоти (по 600 мг на добу протягом 8-10 днів) у хворих рівні як малонового діальдегіду, так і супероксиддисмутази та церулоплазміну практично нормалізувались, майже не відрізняючись від таких у практично здорових осіб. У хворих, які отримували детоксикаційну терапію без включення α -ліпоевої кислоти, рівні церулоплазміну та супероксиддисмутази були достовірно нижчими, а малонового діальдегіду — вищими, ніж у хворих контрольної групи та групи хворих, у схему лікування яких була включена α -ліпоева кислота.

Ключові слова: гостре отруєння гербицидами на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти, патологія гепатобіліарної системи та шлунка, окисний стрес, антиоксидантна терапія, α -ліпоева кислота.

Резюме. Установлено, что патология гепатобилиарной системы у больных с острым отравлением 2,4-Д сопровождается развитием токсической гепатопатии в 17,5% (28 случаев из 160 исследованных), из них I ст. — 60,7%, II ст. — 39,3%, в основном с цитолитическим и гепатодепрессивным синдромами умеренной степени выраженности с нарушениями в системе перекисное окисление липидов / антиоксидантная защита. В редких случаях (7,5%) у больных в первые дни после отравления гербицидами на основе 2,4-Д диагностировали острый эрозивный гастрит, который характеризовался развитием деструктивно-дистрофических повреждений слизистой оболочки желудка в виде острых эрозий — плоских поверхностных образований с геморагическими точкоподобными включениями на поверхности. При динамическом наблюдении за больными определили полный регресс эрозий желудка через 3-4 недели после отравления. Наблюдались изменения характера течения хронических гастритов: так, у больных, перенесших острое отравление 2,4-Д, через 5 лет в полтора-два раза чаще, чем у лиц контрольной группы, увеличилась частота атрофических гастритов. После включения в комплексную терапию инфузий α -липовой кислоты (600 мг в сутки в течение 8-10 дней) у больных уровни как малонового диальдегида, так и супероксиддисмутази и церулоплазмину практически нормализовались, почти не отличаясь от таковых у практически здоровых лиц. У больных, получавших детоксикационную терапию без включения α -липовой кислоты, уровни церулоплазмину и супероксиддисмутази были достоверно ниже, а малонового диальдегида — выше, чем у больных контрольной группы и группы больных, в схему лечения которых была включена α -липовая кислота.

Ключевые слова: острое отравление гербицидами на основе 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, патология гепатобилиарной системы и желудка, окислительный стресс, антиоксидантная терапия, α -липовая кислота.

Summary. It is found that the pathology of the hepatobiliary system in patients with acute poisoning with 2,4-D, followed by the development of toxic hepatopathy in 17.5% (28 cases out of 160 examined), of which first grade — 60,7%, second grade — 39.3%, mainly with cytolytic and hepatodepressive syndromes with a moderate degree of impairment in the lipid peroxidation / antioxidant protection. In rare cases (7.5%) in patients in the first days after exposure to the herbicide based on 2,4-D, diagnosed acute erosive gastritis, which is characterized by the development of destructive and degenerative lesions of the mucous membrane of the stomach in the form of sharp erosion — the flat surface formations with bleeding dot-like inclusions on surface. For dynamic monitoring of patients identified a complete regression of gastric erosions in 3-

4 weeks after exposure. Observed changes of the flow of chronic gastritis: thus, in patients after acute poisoning 2,4-D, in 5 years a half to two time more likely than the control group, increased the frequency of atrophic gastritis. After inclusion into the complex therapy infusions of α -lipoic acid (600 mg daily for 8-10 days) levels of malondialdehyde, superoxide dismutase and ceruloplasmin in patients almost returned to normal, almost no different from those of healthy individuals. Patients treated detoxification without including α -lipoic acid, superoxide dismutase and ceruloplasmin levels were significantly lower and malondialdehyde — higher than that of the control group and the group of patients, the treatment regimen of which was included α -lipoic acid.

Key words: acute poisoning with herbicides based on 2,4-dichlorophenoxyacetic acid, pathology of the hepatobiliary system and the stomach oxidative stress, antioxidant therapy, α -lipoic acid.

Застосування гербіцидів — засобів боротьби з смітною рослинністю є невід’ємною складовою сучасних технологій у виробництві сільськогосподарської продукції. В структурі гербіцидів, що використовуються у сільському господарстві України, домінують сполуки 2,4-дихлорфеноксієтової кислоти, переважно амінна та диметиламінна солі. Широке застосування гербіцидів на основі 2,4-Д у сільському господарстві обумовлене їхньою досить високою ефективністю і відносно невеликою вартістю. Цьому сприяє не тільки яскраво виражені гербіцидні та арборицидні властивості цих сполук, а й порівняно невисока їхня токсичність — більшість препаратів відносяться до II-III класу небезпеки із слабо вираженими кумулятивними властивостями [1, 2]. Дотримання гігієнічних вимог при їх використанні, як правило, дозволяє уникнути токсичної дії на працюючих. На жаль, серед працівників сільського господарства існує хибна думка щодо малої токсичності похідних 2,4-Д, через що нерідко припускаються грубих порушень техніки безпеки та недотримання заходів особистого захисту, що призводить до розвитку інтоксикацій як у робітників, зайнятих виробництвом цих препаратів, так і при їхньому застосуванні у сільськогосподарській практиці [6, 7, 8, 16].

Багато авторів описують токсичні ефекти у хворих з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д, нерідко з летальними наслідками, переважно при пероральному використанні даних сполук з суїцидальною метою або при випадковому внутрішньому вживанні [2, 3, 4, 5]. Так, аналіз смертності від отруєнь у Великобританії показав, що за 1990-91 рр. зареєстровано 44 померлих від отруєння пестицидами, з них у 35 випадках отруєння було викликане гербіцидами на основі 2,4-Д [13]. У хворих при цьому розвивалися блювання, судоми, гіпотензія, брадикардія, гостра ниркова недостатність, а причиною смерті була множинна недостатність органів.

Durakovic Z. і співавтори [5] описують чотири гострі пероральні отруєння гербіцидами 2,4-Д у Хорватії. У першому випадку пацієнт 50 років із суїцидальною метою випив 400 мл 40 % розчину 2,4-Д. Через 6 годин був госпіталізований у комі, після декількох сеансів екстракорпорального гемодіалізу стан покращився. Другий пацієнт 80 років випадково випив 100 мл 40 % 2,4-Д, був госпіталі-

зований у комі. Стан також покращився після декількох сеансів гемодіалізу і гемосорбції. До лікування у хворого в крові був виявлений гербіцид 2,4-Д у концентрації 177 мг/100 мл. Третій постраждалий, 24 років, випадково випив 200 мл 40 % розчину 2,4-Д, був госпіталізований у комі через 10 годин, при цьому концентрація 2,4-Д в сироватці крові становила 122,5 мг/100 мл. Четвертий пацієнт також був госпіталізований у комі через 3 години після вживання 100 мл 40 % розчину 2,4-Д, концентрація останнього в крові — 37 мг/100 мл. Усі 4 пацієнти вижили після кількох сеансів гемодіалізу і гемосорбції. У той же час Keller T. і співавтори [14] повідомляють про летальний випадок у хворого після перорального отруєння гербіцидом 2,4-Д, незважаючи на комплексну терапію. При цьому посмертні концентрації 2,4-Д у крові становили 150-120 мг/100 мл. Friesen E.G. і співавтори [15], описуючи летальний випадок перорального отруєння 2,4-Д у 61-річної жінки, повідомляють, що концентрація 2,4-Д у сироватці крові була 392 мг/літр. Щодо клінічної картини спостерігалось виражене пригнічення ЦНС, у крові підвищення активності креатинкінази, АСТ і ЛДГ. У той же час O'Reilly J.F. [17] повідомляє про одужання хворого після перорального отруєння 2,4-Д з подальшою тривалою комою (протягом двох тижнів). Автор відзначає стійкі неврологічні порушення у хворого у віддаленому періоді. Kancir S.B. і співавтори [18] описують летальний результат при гострому отруєнні 2,4-Д з неказаною дозою препарату, при цьому причиною смерті була гіперфосфатемія, гіпокальцемія і гостра ниркова недостатність. Вивчення токсикокінетики гербіцидів на основі 2,4-Д у хворих з гострим пероральним отруєнням рядом авторів показало, що період напіввиведення 2,4-Д з організму з сечею становить 36-72 години [15, 19, 20, 21], проте у ряді випадків залишкові кількості гербіциду у сечі виявляються протягом декількох тижнів.

Гострі отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д при інгаляційній дії описані рідше [6, 7, 8, 16]. У робітників, що піддавалися дії сполук цієї групи на виробництві, спостерігалися астенизація з вегетативно-судинними порушеннями, брадикардія, артеріальна гіпотонія, збільшення печінки, гіпербілірубінемія, гіперемія, лущення і свербіж шкіри [22, 23]. Розвиток гострих отруєнь гербіцидами на

основі 2,4-Д при проведенні сільськогосподарських робіт аналізує ряд авторів [6, 7, 8, 24, 25]. А.Д. Родіонов і співавтори [29] описують гострі отруєння у 23 рільників, що займалися прополюванням сходів кукурудзи на полі, яке напередодні піддалося авіахімобробці гербіцидом 2,4-Д. За годину після початку роботи рільники відчули печіння шкіри, обличчя, подразнення очей, головний біль, запаморочення, слабкість, нудоту, блювання, а 2 з них незабаром знепритомніли. Цього ж дня гостре отруєння даним препаратом виникло у двох робітників, які протягом 3 днів готували розчини гербіциду і заправляли ними без засобів захисту спеціальне устаткування літака. Автори також описують отруєння у 9 рільників при прополюванні кукурудзи на полі, яке за декілька днів до цього було оброблене гербіцидом 2,4-Д з розрахунку 2 кг/га. Постраждали також відзначали загальну слабкість, головний біль, нудоту, блювання. Аналогічна симптоматика спостерігалася і у 4 механізаторів, що проводили наземну обробку посівів гербіцидом 2,4-Д з використанням навісних розпилювачів. Автори відзначають, що посиленню небезпеки гербіциду для людини сприяє порівняно висока температура повітря (понад 30 °С), посушлива погода, посилення пилоутворення. Терміни прояву шкідливого впливу гербіциду на організм людини в умовах посушливої погоди досягають 14 і більше днів [29]. Описані випадки гострого отруєння препаратами 2,4-Д з розвитком астено-вегетативного синдрому з симпатико-адреналовими кризами і токсичного гепатиту [6, 7, 30]. Описане гостре отруєння гербіцидом дикотексом-40 — препаратом на основі 2,4-Д у робітницю після 3-денної розфасовки гербіциду в дрібну тару без засобів індивідуального захисту [31]. Під час роботи препарат потрапляв на одяг і незахищену шкіру. Після першого дня роботи хвора відчула печіння шкіри, парестезії, неприємні відчуття в зіві, запаморочення, нудоту, але продовжувала працювати. Через 3 дні з'явилася нудота, блювання, гіперемія і свербіж шкіри, при госпіталізації був діагностований токсичний гепатит і дерматит відкритих ділянок шкіри.

При надмірній професійній дії гербіцидів групи 2,4-Д зазначені функціональні ураження черепних і периферичних нервів [25], зміни сухожильних рефлексів і розвиток периферичних нейропатій із зниженням швидкості проведення імпульсу по периферичних нервах [6, 7, 25, 26, 32]. Гострий вплив 2,4-Д на центральну нервову систему нагадує таке при отруєнні алкоголем, седативними засобами [6, 7, 25, 33, 34], а на щурах при гострому отруєнні 2,4-Д відтворювалася експериментальна міотонія [35, 36, 37]. При виробничих контактах з 2,4-Д разом з функціональними ураженнями черепних нервів спостерігалися зміни на енцефалограмі [6, 7, 25, 38], а також непереносимість деяких запахів, гіперчутливість до шуму й інші сен-

сорні порушення в осіб, зайнятих на виробництві гербіцидів на основі 2,4-Д [39].

Під впливом аміної солі 2,4-Д можуть розвиватися біохімічні та морфологічні порушення в міокарді із збільшенням тривалості електричної систоли з подальшим розвитком брадикардії, розладом функції провідної системи [23, 24, 40, 41, 42]. В осіб, що приймали всередину високі дози препарату, спостерігалися міокардіодистрофія, міокардит, ускладнені різними порушеннями ритму серця аж до фібриляції передсердя і шлуночків, зниженням частоти серцевих скорочень та іншими електрокардіографічними змінами [56]. Амінна сіль 2,4-Д викликає різноманітні функціональні і органічні порушення системи травлення. В експерименті при інгаляційній і черезшкірній дії відзначалися явища міотонії, ураження центральної нервової системи, блювання, діарея, гіперемія слизових оболонок шлунково-кишкового тракту, геморагічні ексудати та некротичні зміни [1, 40, 43, 45].

Виявлені мембранотоксичні ефекти 2,4-Д, при цьому автори довели, що 2,4-Д переважно взаємодіє з полярними групами ліпідів мембран, що пояснюється її аніонними властивостями [55, 57, 58, 59]. Відзначено, що при впливі 2,4-Д структура мембрани зазнає деструктивної дії — утворюються локальні дефекти в упаковці ліпідів. В експерименті встановлені різнонаправлені зміни вмісту йодованих гормонів щитовидної залози при гострому впливі 2,4-Д, що свідчить про тиреотоксичний ефект даних гербіцидів та порушення метаболічних перетворень T_3 [44]. Автори також виявили зрушення вмісту кортизолу та інсуліну в крові, пов'язані як з загальностресовою реакцією організму на токсичну дію, так і з пригніченням функції надниркових та підшлункової залоз при інтоксикації 2,4-Д. Виявлені зміни концентрації тестостерону та естрадіолу у плазмі крові щурів за дії 2,4-Д [44], свідчать також про дисрегуляторні порушення в системі гіпоталамус — гіпофіз та порушення периферичного метаболізму стероїдів. Як відомо, фізіологічні ефекти глюкокортикоїдів дуже різноманітні. В умовах підвищеного вмісту ендогенні глюкокортикоїди викликають активацію ліполізу та підвищення інтенсивності процесів переокислення ліпідів (ПОЛ), що може супроводжуватись порушенням функції плазматичних мембран.

Основний механізм дії 2,4-Д на теплокровних і людину полягає в роз'єднанні процесів окислення і фосфорилування, що призводить до порушень енергетичного обміну з дисоціацією ізоензимів дегідрогеназ, з накопиченням молочної кислоти і розвитком енергетичного дефіциту [1, 46, 47]. При цьому відбуваються зміни резистентності клітинних мембран з порушенням функції іонних каналів, електричних потенціалів м'язових і нервових клітин, структурні і ультраструктурні дегенеративні порушення у м'язах. Watt В.Е. і співавтори [46]

одним з основних напрямків токсичної дії 2,4-Д вважають зміни метаболізму ацетил-КоА, що спричиняє порушення функціонування циклу трикарбонових кислот, посиленню β -окислення жирних кислот.

Підвищені дози 2,4-Д викликають гепатотоксичні ефекти з пошкодженням мембран гепатоцитів і внутрішньоклітинних органел (лізосом та ін.) При важких отруєннях реєстрували порушення функції нирок, протеїнурію, підвищений вміст сечовини в крові, дегенерацію або жирові зміни ниркових каналців [48, 49, 50]. Механізми гепатотоксичної дії похідних 2,4-Д вивчені недостатньо. Отже, порушення функції гепатоцитів пов'язані з їхнім мембранотоксичним, цитотоксичним та прооксидантним ефектом [1, 10, 11, 12, 24, 60-65]. О. Di Paolo та співавт. [9] відмічають, що похідні 2,4-Д *in vivo* та *in vitro* викликають порушення функції та окислення мітохондріальних білків у гепатоцитах. Виявлені морфологічні порушення в мітохондріях та лізосомах гепатоцитів при гострій інтоксикації 2,4-Д [12].

Таким чином, токсичні ефекти 2,4-Д характеризуються широким поліморфізмом. Основний механізм дії 2,4-Д на теплокровних і людину полягає в частковому роз'єднанні процесів окислення і фосфорилювання, що призводить до порушень енергетичного обміну з розвитком енергетичного дефіциту та порушенням резистентності клітинних мембран. Численні дослідження показали, що найбільш чутливими до дії 2,4-Д є центральна нервова, ендокринна та імунна системи людини, але не надано належної уваги ураженню печінки та шлунково-кишкового тракту. Особливий інтерес являє дослідження ролі окисного стресу та ендотоксикозу у формуванні порушень функції печінки при гострих отруєннях 2,4-Д та їх хронізації, а також використання антиоксидантної терапії у комплексі лікування отруєнь.

Мета даної роботи: аналіз літератури щодо механізму токсичної дії гербіцидів на основі 2,4-Д, а також вивчення частоти порушень функціонального стану гепато-біліарної системи та стану слизової оболонки шлунка у хворих з гострим отруєнням аміною сіллю 2,4-Д.

Матеріали і методи. Досліджено в динаміці стан гепатобіліарної системи та органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у 160 буряководів з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д (середній вік — 35,17±0,9 років) — перша група. Гостре отруєння аміною сіллю 2,4-Д у всіх 160 випадках виникло внаслідок зносу гербіциду з сусіднього поля, засіяного зерновими культурами, яке в цей час, без узгодження між землекористувачами, оброблялось фермерами даним препаратом. Через 1,5-2 години після початку праці буряководи почали відчувати загальну слабкість, головний біль, запаморочення, парестезії в ділянці

обличчя та кінцівок, нудоту, блювання. Після надання першої медичної допомоги хворі були госпіталізовані до клініки Інституту ЕКОГІНТОКС. Друга група — це 30 практично здорових осіб аналогічного віку (середній вік — 36,2±2,9 років), що не мали контакту з отрутохімікатами та іншими токсичними сполуками.

Для оцінки ступеня вираженості інтоксикаційного синдрому у досліджуваного контингенту проаналізували в динаміці деякі показники функціонального стану печінки, які були характерними для наступних синдромів: 1) цитолітичний: аланінамінотрансфераза (АЛТ), аспартатамінотрансфераза (АСТ), лактатдегідрогеназа (ЛДГ); 2) холестатичний: холестерин (ХЛ), лужна фосфатаза (ЛФ), β -ліпопротеїди (β -ЛП), білірубін та його фракції; 3) мезенхімально-запальний: тимолова та формолова проби (реакції осаду). Стан ендогенної антиоксидантної системи оцінювали за концентрацією неклітинного антиоксидантного ферменту — церулоплазміну (ЦП) та активності ферменту супероксиддисмутази (СОД). Перекисне окислення ліпідів (ПОЛ) — за рівнем малонового діальдегіду (МДА) у сироватці крові. Поряд із загальноклітинним та сонографічним обстеженням у хворих досліджували біохімічні показники, що характеризували функціональний стан печінки, окислювального стресу та антиоксидантної системи за допомогою уніфікованих методик [51, 52, 53]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили з використанням методів параметричної статистики за допомогою стандартних програм з урахуванням основних принципів застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях [54]. Всі обстеження здійснені за згодою пацієнтів із дотриманням чинних етичних норм.

Результати та їх обговорення. При обстеженні 160 хворих патологію гепатобіліарної системи виявили у 61 хворого (38,1 %) із 160 рільників. З них у 28 пацієнтів (17,5 %) як наслідок гострого отруєння гербіцидами на основі 2,4-Д, вперше діагностували токсичну гепатопатію, яка згідно з анамнезом і аналізом медичної документації (медична картка, виписки з історії хвороби) до отруєння була відсутня. Хронічна загальносоматична патологія гепатобіліарної системи визначена у 33 хворих (20,6 %) із 160, з приводу якої вони спостерігалися до отруєння. З них у 20 хворих (12,5 %) виявили хронічний безкаменевий холецистит, у 4 — лямблійозний холецистит, у 6 — холангіт і постінфекційний гепатит — у 3 хворих (табл. 1).

Аналіз даних анамнезу і клініко-лабораторних досліджень показав, що у більшості хворих токсична гепатопатія розвивалась протягом перших п'яти днів. Основними скаргами, що вказували на патологію гепатобіліарної системи у хворих, були: біль у ділянці правого підбер'я (54,9%) з іррадіацією в праву ключицю (36,1%), сухість, гіркота в

Частота патології гепатобіліарної системи і ШКТ у хворих з отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д

Синдроми патології гепатобіліарної системи і шлунка у обстежених хворих (n = 160)	Частота синдромів	
	Абс.	%
Токсична гепатопатія, із них	28	17,5
I ст.	17	60,7
II ст.	11	39,3
Хронічний безкаменевиий холецистит	20	12,5
Хронічний лямбліозний холецистит	4	2,5
Хронічний холангіт	6	3,7
Хронічний постінфекційний гепатит	3	1,9
Гострий ерозивний гастрит	12	7,5
Хронічний неатрофічний гастрит із збереженою кислотоутворюючою функцією шлунка	18	11,3
Хронічний атрофічний гастрит зі зниженою кислотоутворюючою функцією шлунка	11	6,9
Хронічний ерозивний гастрит	8	5,0
Хронічний дуоденіт	7	4,4
Хронічна виразкова хвороба шлунка	4	2,5
Хронічний панкреатит	9	5,6

роті (29,0%), відрижка (21,3%), нудота і непереносимість жирної їжі, закрепи (13,8%). При пальпації відмічена болючість у зоні проекції жовчного міхура (17,6%).

Біохімічні дослідження в цей період виявили помірно виражену гіперферментемію у 40 хворих із 61 пацієнта з патологією гепатобіліарної системи (65,6 %). Так, у хворих з токсичною гепатопатією визначили майже вдвічі підвищену активність АЛТ ($0,62 \pm 0,03$), АСТ ($0,54 \pm 0,02$) і ЛДГ ($3,14 \pm 0,42$) у порівнянні з аналогічними показниками осіб контрольної групи $0,32 \pm 0,02$; $0,28 \pm 0,03$; $1,8 \pm 0,22$ відповідно ($p < 0,05$). При цьому у 17 хворих із 28 пацієнтів з гострою гепатопатією частіше спостерігали підвищення активності АЛТ, а у 11 хворих – переважно активності АСТ. Поряд з цим лише у 1,9% випадка виявили майже в півтора раза підвищення тимолової проби ($5,6 \pm 0,01$ проти $3,9 \pm 0,02$ в контролі, $p < 0,05$), що свідчило про відсутність запальних змін при токсичній гепатопатії. У 30 % випадків був знижений вміст холестерину ($4,1 \pm 0,07$ проти $5,3 \pm 0,42$ у контролі, $p < 0,05$). Активність холінестерази і вміст білірубину лишилися в межах норми. Таким чином, одержані результати біохімічних досліджень свідчили про розвиток помірно виражених проявів цитолітичного та гепатодепресивного синдромів у хворих з токсичною гепатопатією. Поряд з цим у постраждалих виявили достовірно більший вміст продуктів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Дані зсуви характеризувались достовірним накопиченням у плазмі крові хворих основної групи продуктів ПОЛ

(МДА — $4,32 \pm 0,04$ проти $2,22 \pm 0,09$ мкмоль/л у осіб контрольної групи, $p < 0,05$). Одночасно встановлено зниження активності ферментів системи антиоксидантного захисту, що проявлялося зниженням активності супероксиддисмутази ($14,24 \pm 0,11$ од/мг Hb) і церулоплазміну ($1,46 \pm 0,04$ мкмоль/л) проти $18,82 \pm 0,24$ та $2,33 \pm 0,01$ відповідно ($p < 0,05$).

У залежності від ступеня прояву інтоксикаційного синдрому хворі з гострою токсичною гепатопатією були розподілені на дві групи. Перша група — 17 осіб із 28 хворих (60,7%) з I ступенем токсичної гепатопатії; до другої групи увійшло 11 хворих (39,3%) з гепатопатією II ступеня; третій ступінь вираженості гепатопатії при обстеженні хворих у жодному випадку не був виявлений. Гостра токсична гепатопатія I ступеня характеризувалась помірно вираженим цитолітичним синдромом, що свідчило про підвищення проникності клітинних мембран і характеризувалось помірним ізольованим зростанням активності АЛТ, ЛДГ і меншою мірою АСТ. При УЗД ознак ушкодження печінки у цих хворих не визначали. При II ступені токсичної гепатопатії до проявів цитолітичного синдрому приєднувався помірно виражений гепатодепресивний синдром. Це вказувало на підвищення проникності цитоплазматичних мембран і, певною мірою, на їхнє руйнування. Воно проявлялось більш вираженим підвищенням активності АЛТ, АСТ, ЛДГ, помірним зниженням білірубину, протромбіну, холестерину і більшою мірою церулоплазміну. При УЗД виявлено помірне збільшення

сагітального і вертикального розмірів печінки на 1,5-2 см, підвищення ехогенності та дрібні вогнища жирової інфільтрації.

При лікуванні, поряд із загальними детоксикуючими заходами, хворим з токсичною гепатопатією вже в перші дні призначали ентеросорбенти, реосорбілакт, який нормалізує вуглеводний і енергетичний обміни, сприяє корекції кислотнolужної рівноваги плазми, а також багато лужного пиття та інфузії антиоксиданту α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти по 600 мг на день протягом 8-10 діб з наступним пероральним застосуванням по 300 мг 2 рази на день.

Включення до схеми лікування при гострому отруєнні гербіцидом аміною сіллю 2,4-Д α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти (600 мг внутрішньовенно протягом 8-10 днів) сприяло більш вираженому терапевтичному ефекту — більш ранньому регресу інтоксикаційного синдрому (припиненню нудоти, блювання, зникненню або значному зменшенню головного болю, запаморочення, загальної слабкості). Якщо в осіб, що приймали лікування з включенням α -ліпоєвої (тіоктової) кислоти, прояви інтоксикаційного синдрому зникли або значно зменшилися в середньому через $3,8 \pm 0,05$ діб, то у групі порівняння — через $4,6 \pm 0,09$ діб ($p < 0,05$). Застосування α -ліпоєвої кислоти сприяло більш ранньому регресу цитолітичного синдрому — в середньому через $6,2 \pm 0,04$ діб, тоді як у осіб з групи порівняння — в середньому лише через $8,8 \pm 0,07$ діб ($p < 0,05$). Включення антиоксиданту α -ліпоєвої кислоти до комплексної терапії сприяло також більш ранньому відновленню рівня показника окисного стресу — МДА. Якщо через 7 діб у

хворих, які отримували лікування з включенням α -ліпоєвої кислоти нормалізація рівня МДА спостерігалась у 62,9% випадків, то в осіб групи порівняння — лише у 46,2% випадків. При застосуванні α -ліпоєвої кислоти у більшості хворих суттєво раніше спостерігалось також відновлення показників антиоксидантного захисту — СОД та церулоплазміну — через 10-12 діб у 20 хворих (74%), тоді як у осіб з групи порівняння — лише у 50% випадків. Зміни показників окисного стресу та антиоксидантної системи у хворих з гострим отруєнням гербіцидом аміною сіллю 2,4-Д до та після лікування наведено в табл. 2.

З табл. 2 видно, що як в основній, так і в групі порівняння до початку лікування відзначались однотипні зміни — достовірне підвищення показника окисного стресу — МДА в порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$) та достовірне зниження показників антиоксидантного захисту ($p < 0,05$). В той же час дані показники в основній групі та групі порівняння до лікування між собою відрізнялись несуттєво ($p > 0,05$). Після лікування з включенням до комплексної терапії α -ліпоєвої кислоти в основній групі як рівень МДА, так і СОД та церулоплазміну практично нормалізувались, несуттєво відрізняючись від рівнів у практично здорових осіб ($p > 0,05$), та виявились достовірно вищими, ніж у хворих з групи порівняння ($p < 0,05$). У хворих групи порівняння, що отримували комплексну детоксикаційну терапію без включення α -ліпоєвої кислоти, динаміка досліджених біохімічних показників у процесі лікування була менш позитивною (табл. 2). Після лікування у хворих цієї групи зберігалися

Таблиця 2

Динаміка показників окисного стресу та антиоксидантної системи у хворих з гострим отруєнням гербіцидом аміною сіллю 2,4-Д при проведенні комплексної терапії з включенням α -ліпоєвої кислоти ($M \pm m$)

Біохімічні показники	Практично здорові особи (n = 30)	Групи обстежених		p
		Основна (n = 17)	Група порівняння (n = 11)	
До лікування				
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	$2,22 \pm 0,09$	$4,46 \pm 0,08^*$	$4,45 \pm 0,08^*$	$> 0,05$
Церулоплазмін, мкмоль/л	$2,33 \pm 0,01$	$1,42 \pm 0,03^*$	$1,43 \pm 0,04^*$	$> 0,05$
Супероксиддисмутаза, од/мг Hb	$18,82 \pm 0,24$	$14,22 \pm 0,26^*$	$14,64 \pm 0,76^*$	$> 0,05$
Після лікування				
Малоновий діальдегід, мкмоль/л	$2,22 \pm 0,09$	$2,28 \pm 0,12$	$3,82 \pm 0,13^*$	$> 0,05$
Церулоплазмін, мкмоль/л	$2,33 \pm 0,01$	$2,24 \pm 0,02$	$1,62 \pm 0,04^*$	$> 0,05$
Супероксиддисмутаза, од/мг Hb	$18,82 \pm 0,24$	$17,28 \pm 0,32$	$15,22 \pm 0,26^*$	$> 0,05$

Примітка: n — кількість осіб у групі;

* — відмінності статистично достовірні у порівнянні з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$); стовпчик p — достовірність різниці між показниками в групах основній та порівняння.

достовірні порушення вивчених показників у порівнянні з групою практично здорових осіб.

Динамічне спостереження хворих з гострою токсичною гепатопатією через рік визначило у 5 хворих (45,0%) із 11 пацієнтів з гострою гепатопатією II ступеня і у 6 хворих (35,2%) із 17 осіб з гострою гепатопатією I ступеня прогредієнтний перебіг токсичної гепатопатії. В осіб з прогредієнтним перебігом у гострий період біохімічні зсуви були більш вираженими (табл. 3). Одночасно відмічено, що в осіб з прогредієнтним перебігом у гострий період були достовірно вищими показники ендотоксикозу — рівень середньомолекулярних пептидів (СМП) як на хвилі 254 нм, так і на хвилі 280 нм ($p < 0,05$, табл. 3). При динамічному обстеженні хворих через 6 років виявлено стабілізацію клінічних проявів або регредієнтний перебіг токсичної гепатопатії у більшості хворих (89,3%).

Клінічне та ендоскопічне обстеження дозволило виявити патологію шлунково-кишкового тракту (ШКТ) у 60 осіб (37,5 %) із 160 обстежених рільників. Головним клінічним симптомом у хворих з гострим отруєнням гербіцидами на основі 2,4-Д спочатку був біль у верхніх відділах живота, на який скаржились 42 із 60 хворих (70,0 %), у тому числі він мав місце у 10 пацієнтів з гострими ерозіями шлунка, які були виявлені при гастроскопії (16,4%), у 3 пацієнтів (5,0 %) — з гострими дуоденальними ерозіями, у 15 пацієнтів (25,0 %) — з істинними ерозіями шлунка. Прояви шлункової диспепсії (нудота, печія, відрижка) визначили у 22 осіб (36,6%), у тому числі у 8 хворих (13,1 %) з гострими ерозіями, у 12 пацієнтів (20,0 %) з істинними ерозіями шлунка. Симптоми кишкової диспепсії (пронос, закрепи, метеоризм) виявлені у 10 хворих (16,6%). Ці симптоми часто мали місце у хворих з істинними ерозіями шлунка.

При ендоскопічному обстеженні осіб основної групи запально-деструктивні зміни слизової

оболонки верхнього відділу ШКТ виявили у 20 хворих (33,3 %) із 60 обстежених. При цьому у 12 хворих (7,5 %) на слизовій оболонці шлунка з ознаками набряку і помірно вираженої гіперемії візуалізували гострі ерозії у вигляді плоских поверхневих дефектів з геморагічними крапкоподібними включеннями на поверхні. Анамнез і аналіз медичної документації (медична картка, виписки із історії хвороби) показали, що ці хворі до отруєння відносились до групи практично здорових осіб і ерозивний гастрит у них був виявлений вперше. Це дало змогу вважати гострий ерозивний гастрит проявом інтоксикаційного синдрому. Поряд з гострим ерозивним гастритом у 48 пацієнтів із 60 хворих (80,0 %) діагностували хронічну патологію ШКТ (табл. 1).

Аналіз даних обстеження хворих цієї групи після отруєння виявив у 28,3 % випадків загострення хронічних захворювань шлунка, переважно в осіб, що мали патологію суміжних органів (гепатобіліарної системи). Так, у 8 хворих (13,3 %) спостерігалось загострення хронічного ерозивного гастриту і хронічного панкреатиту, що супроводжувалося болем в епігастральній ділянці і лівому підребер'ї, здуттям живота, металевим присмаком у роті, пустою відрижкою, нудотою, нерідко блювотою після їжі, що приносило полегшення. При езофагогастроудоденоскопії (ЕФГДС) у них мали місце набряк і гіперемія слизової оболонки, поодинокі гострі ерозії та групові істинні ерозії в антральному відділі і тілі шлунка. Істинні ерозії мали вигляд папул з вдавненою вершиною, інколи виразково ушкодженою. У 9 хворих визначено загострення хронічного неатрофічного гастриту (15,0%) і хронічного безкаменевого холецистититу, що проявлялося болем в епігастральній ділянці та зоні проекції жовчного міхура, сухістю і гіркотою в роті, субфібрильною температурою. При ЕФГДС дослідженні виявлено на слизовій оболонці шлунка і 12-палої кишки (ДПК) істинні ерозії з ознаками набряку і

Таблиця 3

Біохімічні зрушення у хворих з гострим отруєнням аміною сіллю 2,4-Д у залежності від характеру перебігу токсичної гепатопатії ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежених з гострою гепатопатією	
	прогредієнтний перебіг (n = 11)	регрідієнтний перебіг (n = 17)
АЛТ, ммоль/л	0,62 ± 0,06*	0,46 ± 0,02
АСТ, ммоль/л	0,54 ± 0,02*	0,47 ± 0,01
Білірубін, ммоль/л	14,9 ± 0,51*	11,8 ± 0,82
Церулоплазмін, пк моль/л	1,24 ± 0,02*	1,99 ± 0,06
ЛДГ, ммоль/л	2,8 ± 0,13*	2,2 ± 0,09
Малоновий діальдегід, ммоль/л	8,18 ± 0,26*	4,91 ± 0,22
СМП на хвилі		
- 54 нм	0,312 ± 0,02*	0,286 ± 0,01
- 280 нм	0,340 ± 0,03*	0,290 ± 0,02

Примітка * при $p \leq 0,05$

вираженої гіперемії. Крім того, у шлунку відмічений підвищений вміст слизу з домішками жовчі, що свідчило про розвиток у них дуодено-гастрального рефлюксу. Усім хворим призначали вживання лужної води у великій кількості, дієту, доповнену слизовими відварами. Хворим з гострим ерозивним гастритом натще призначали теплий відвар ромашки по 1/2 склянки, а на ніч — відвар насіння льону, а також інгібітори протонної помпи — 20 мг омепразолу 1 раз на ніч упродовж 7 днів.

При гіперацидному гастриті та істинних ерозіях з частим загостренням призначали лікування за стандартною схемою: омепразол 20 мг 2 рази на день, або лансопризол 30 мг 2 рази на день плюс кларитроміцин 500 мг 2 рази на день. Крім того, проводилася симптоматична терапія (спазмолітики, прокінетики і ін.). Через 3 тижні у 10 хворих (83,3 %) із 12 пацієнтів, у яких зразу ж після отруєння визначили гострий ерозивний гастрит, скарг не було і ерозії в шлунку при ЕФГДС були відсутні. У 2 хворих (16,6 %) із 12 пацієнтів зникла гіперемія і зменшився набряк слизової оболонки шлунка, а саме в антральному відділі шлунка ще спостерігалися поодинокі гострі ерозії розміром 2-3 мм в діаметрі. У групі хворих із загостренням хронічного ерозивного гастриту гострі ерозії шлунка спостерігалися у одного пацієнта (1,7%) із загостренням хронічного панкреатиту. Істинні ерозії у вигляді поодиноких папул ще виявляли у хворих із загостренням хронічного холангіту (3,3%). Динамічне спостереження через рік показало, що в усіх хворих, у яких зразу ж після гострого отруєння гербіцидом 2,4-Д вперше виявили гострий ерозивний гастрит, гострі ерозії на слизовій оболонці шлунка були відсутні. В той же час, у двох хворих із них переважно в антральному відділі з'явилися поодинокі істинні ерозії у вигляді поліпоподібних утворень. Через 3-4 роки у двох хворих, що мали на початку діагноз гострого ерозивного гастриту, привернув увагу характер структури слизової оболонки шлунка. При цьому у них вперше з'явилися невеликі вогнища атрофії слизової оболонки шлунка, зниження висоти складок та уповільнення перистальтики. У групі хворих з хронічною патоло-

гією ШКТ у півтора раза збільшились випадки атрофічного гастриту.

Таким чином, патологія гепатобіліарної системи і ШКТ у осіб з гострим отруєнням 2,4-Д характеризувалась наступними особливостями: розвитком токсичної гепатопатії в 17,5 %, з них в 60,7 % — I ступеня, в 39,3 % — II ступеня.

Якщо токсична гепатопатія I ступеня характеризувалась помірно вираженим цитолітичним синдромом, то при II ступені токсичної гепатопатії до проявів цитолітичного синдрому приєднувався помірно виражений гепатодепресивний синдром із зниженням синтетичної функції печінки. Поряд з розвитком гострої токсичної гепатопатії патологія гепатобіліарної системи у хворих з отруєнням аміною сіллю 2,4-Д характеризувалась загостренням хронічного безкаменевого холециститу — в 12,5%, хронічного лямбліозного холециститу — в 2,5%, постінфекційного гепатиту — в 1,9% випадків. Ендоскопічне дослідження 69 хворих з гострим отруєнням аміною сіллю 2,4-Д із скаргами на біль в епігастральній ділянці та диспептичними порушеннями виявило не тільки розвиток гострого ерозивного гастриту — у 7,5% випадків, але і загострення хронічного неатрофічного гастриту — в 11,3%, хронічного атрофічного гастриту — в 6,9%, хронічного ерозивного гастриту — в 5,0%, хронічного дуоденіту — в 4,4%, виразкової хвороби шлунка — в 2,5% та хронічного панкреатиту — в 5,6% випадків.

Патологія гепатобіліарної системи і шлунково-кишкового тракту у хворих з гострим отруєнням аміною сіллю 2,4-Д супроводжувалась розвитком окисного стресу та метаболічного ендотоксикозу на фоні пригнічення показників антиоксидантної системи. Ці біохімічні зсуви були більш вираженими в осіб з II ступенем токсичної гепатопатії, що свідчить про їх діагностичну та прогностичну значущість. Включення до комплексної терапії хворих з токсичною гепатопатією інфузій α -ліпової (тіоктової) кислоти сприяло не тільки більш ранньому регресу клінічних проявів цитолітичного синдрому, але й більш ранньому відновленню показників ендотоксикозу, окисного стресу та антиоксидантного захисту.

ЛІТЕРАТУРА

1. World Health Organisation. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) / Environmental Health Criteria 29. — Geneva: WHO., 1984. — 136 p.
2. Garabrant D.H. Review of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid epidemiology and toxicity / D.H. Garabrant, M.A. Philbert // Crit. Rev. Toxicol. — 2002. — V. 32. — P. 233–257.
3. Bradberry S.M. Poisoning due to chlorophenoxy herbicides / S.M. Bradberry, A.T. Proudfoot, J.A. Vale // Toxicol. Rev. — 2004. — V. 23. — P. 65–73.
4. Alkaline diuresis for acute poisoning with chlorophenoxy herbicides and ioxynil / R.J. Flanagan, T.J. Meredith, M. Ruprah [et al.] // Lancet — 1990. — V. 335. — P. 454–458.
5. Poisoning with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid treated with haemodialysis / Z. Durakovic, A. Durakovic, S. Durakovic [et al.] // Arch. Toxicol. — 1992. — V. 66. — P. 518–521.
6. 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.

7. Вознюк В.В. Причини розвитку гострих отруєнь гербицидом 2,4-Д, їх основні прояви та принципи медикаментозної і дієтотерапії / В.В.Вознюк // Проблеми харчування. –2006. –№4. –С. 37–41.
8. 2,4-D (ethyl ester) poisoning: experience at a tertiary care centre in northern India / A. Bhalla, V. Suri, N. Sharma [et al.] // *Emerg. Med. J.* –2008 Jan. –V. 25(1). –P. 30–32.
9. Di Paolo O. In vivo and in vitro binding of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid to a rat liver mitochondrial protein / O. Di Paolo, A.M. De Duffard, R. De Duffard // *Chem. Biol. Interact.* –2001 Sep 28. –V. 137(3). –P. 229–241.
10. Palmeira C.M. Thiols metabolism is altered by the herbicides paraquat, dinoseb and 2,4-D: A study in isolated hepatocytes / C.M. Palmeira, A.J. Moreno, V.M.C. Madeira // *Toxicol. Lett.* –1995 Nov 15. –V.81 (2-3). –P. 115–123.
11. Teixeira M.C. The herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induces the generation of free-radicals and associated oxidative stress responses in yeast / M.C. Teixeira, J.P. Telo, N.F. Duarte, I. S. Correia // *Biochem. Biophysical Res.* –2004 Nov 19. –V.324(3). –P. 1101–1107.
12. Morphological changes in mitochondria and lysosomes of hepatocytes in acute intoxication with 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) / M. Sulik, W. Kisielowski, B. Szynaka [et al.] // *Materia Medica Polona.* –1998 Jan-Jun. –V.30(1-2). –P. 16–19.
13. Thomson J.P. Deaths from pesticide poisoning in England and Wales 1990-1991 / J.P. Thomson, P.B. Casey, J.A. Vale // *Hum. and Exp. Toxicol.* –1995. –14, № 5. –P. 437–445.
14. Fatal overdose of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) / T. Keller, G. Skopp, M. Wu [et al.] // *Forensic Sci. Int.* –1994. –№65. –P. 13–18.
15. Friesen E.G. Clinical presentation and management of acute 2,4-D oral ingestion / Friesen E.G., Jones G.R., and Vaughan D. // *Drug Saf.* –1990. –№5(2). –P. 155–190.
16. Острые отравления пестицидами в структуре профессиональной заболеваемости у работников сельского хозяйства / О.А. Харченко, Г.М. Балан, В.А. Бабич [и др.] // *Сучасні проблеми токсикології.* –2011. –№ 5. –С. 150–151.
17. O'Reilly J.F. Prolonged coma and delayed peripheral neuropathy after ingestion of phenoxyacetic acid weedkillers / J.F. O'Reilly // *Postgrad. Med. Journal.* –1984. –№60. –P. 76–77.
18. Kancir C.B. Marked hypocalcemia in a fatal poisoning with chlorinated phenoxy acid derivatives / C.B. Kancir, C. Anderson, A.S. Olesen // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* –1988. –№26(3&4). –P. 257–264.
19. Absorption and excretion of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid / J.D. Kohli, R.N. Khanna, B.N. Gupta [et al.] // *Xenobiotika.* –1974. –№4(2). –P. 97–100.
20. Arnold E.K. The pharmacokinetics of chlorinated phenoxy acid Herbicides: A literature review / E.K. Arnold, M.S. Beasley, V.R. Beasley // *Vet. Hum. Toxicol.* –1989. –№31(2). –P. 21–25.
21. 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, M. Akerblom // *Arch. Toxicol.* – 1983. – №54. – P.257–265.
22. Fenske R.A. Pesticide exposure assessment of workers and their families / R.A. Fenske // *Occup. Med.* –1997 Apr-Jun. –№12(2). –P. 221–237.
23. 2,4-D (Chlorophenoxy) herbicide poisoning / N. Brahmi, H.B. Mokhtar, H. Thabet [et al.] // *Vet. Hum. Toxicol.* – 2003. –№45(6). – P.321–322.
24. Bradberry S.M. Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review / S.M. Bradberry, B.E. Watt, A.T. Proudfoot, J.A. Vale // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* –2000. –38(2). –P. 111–122.
25. Вознюк В.В. Состояние нервной системы при острых отравлениях гербицидом 2,4-Д : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.04.15 «Нервові хвороби» / В.В.Вознюк –Київ. –2008. –20 с.
26. Arnold E.K. 2,4-D toxicosis. II: A pilot study of clinical pathologic and electroencephalographic effects and residues of 2,4-D in orally dosed dogs / E.K. Arnold, V.R. Beasley, A.J. Parker, J.R. Stedelin // *Vet. Hum. Toxicol.* –1991. –№33(5). –P. 446–449.
27. Lerda D. Study of reproductive function in persons occupationally exposed to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) / D. Lerda, R. Rizzi // *Mutat. Res.* –1991 Jan. –№262(1). –P. 47-50.
28. Lu C. Pesticide exposure of children in an agricultural community: evidence of household proximity to farmland and take home exposure pathways / C. Lu, R.A. Fenske, N.J. Simcox, D. Kalman // *Environ. Res.* –2000 Nov. –№84(3). –P. 290–302.
29. Родионов А.Д. О санитарно-токсикологической характеристике гербицида 2,4-Д натриевой, аминной и диметиламинной солей / А.Д. Родионов, А.Н. Чумаченко, И.И. Кириленко // *Гигиена и санитария.* –1967. –№ 4. –С. 100–101.
30. Poland A. A health survey of workers in a 2,4-D plant. / A. Poland, D. Smith // *Arch. Environ. Health.* –1971. –№22 –P. 316–327.
31. Захаров Г.Г. К клинике и профилактике интоксикации гербицидом дикотексом. / Г.Г. Захаров, А.М. Шевченко // *Здравоохранение Белоруссии.* –1968. –№ 9. –С. 17–21.
32. 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 // *Проблеми харчування.* – 2004. – №3. – С.58–63.
33. 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.
34. Колдобская Ф.Д. Нарушение биоэнергетики как основа механизма действия хлорпроизводных феноксикислот / Ф.Д. Колдобская, С.Ю. Буслович, А.И. Крисанова // *Труды 4-го Всесоюзного съезда биохимиков.* –Рига. –1974. –С. 42–44.

35. Буслович С.Ю. Некоторые биохимические изменения при моделировании миотоний. / С.Ю. Буслович, Ф.Д. Кенигсберг, А.И. Курневич // Тезисы докладов 3-ей биохимической конференции Белоруссии, Латвии, Литвы, Эстонии. – Минск, –1968. –С. 186 –189.
36. Ross R.D. N-nitroso compound impurities in herbicide formulations. / R.D. Ross, J. Morrison, D.P. Rounbenler // J. agric. food Chem. –1977. –№25. –P. 1416–1418.
37. Eberstein A. Experimental myotonia induced in regenerated muscles by 2,4-D / A. Eberstein, J. Goodgold // Muscle. Nerve. –1979. –№ 2. –P. 364–368.
38. Paggiaro P.L. On a case of poisoning by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. / P.L. Paggiaro, E. Martino // Med. lav. –1974. –№65 (3-4). –P. 128–135.
39. Баширов А.А. Состояние здоровья рабочих, занятых в производстве гербицидов аминной соли и бутилового эфира 2,4-Д кислоты / А.А. Баширов // Врач. Дело. –1969. –№ 10. –С. 92–95.
40. A comprehensive integrated review and evaluation of the scientific evidence relating to the safety of the herbicide 2,4-D / I.C. Munro, Y.L. Carbo, J.C. Orr [et al.] // J. Am. Coll. Toxicol. – 1992. – №11(5). – P.559–664.
41. Особливості порушень функціонального стану серцево-судинної системи при гострих отруєннях гербицидами на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти у робітників сільського господарства / Т.В.Мимренко, С.Н. Мимренко, О.А. Харченко [та ін.] // Сучасні проблеми токсикології. –2013. –№3. –С. 12–23.
42. Гаврилюк А.О. Экспериментальне 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.
43. Waite D.T. Environmental concentrations of agricultural herbicides: 2,4-D and triallate / D.T. Waite, A.J. Cessna, R. Grover [et al.] // J. Environ. Qual. –2002. Jan-Feb –31(1) –P. 129–144.
44. Камилов Ф.Х. Механизмы токсического действия гербицида аминной соли 2,4-дихлорфеноксисукусной кислоты / Ф.Х. Камилов // Актуальные вопросы прикладной биохимии и биотехнологии. Материалы конференции биохимии и биотехнологии. Материалы конференции биохимиков Урала и Западной Сибири. –Уфа. –1998. –С. 45–47.
45. Biomarker correlations of urinary 2,4-D levels in foresters: genomic instability and endocrine disruption / V.F. Garry, R.E. Tarone, I.R. Kirsch [et al.] // Environ. Health Perspect. –2001. May; –109(5). –P. 495–500.
46. 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.
47. Каюмова А.Ф. Об ответах эритрона на интоксикацию 2,4-Д / А.Ф. Каюмова, Ю.М. Захаров, А.Г. Рассохин, Ф.Х. Камилов // Int. J. Immunorehabil. –1996. –№ 2. –С. 172–173.
48. Fatal overdose of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) / T. Keller, G. Skopp, M. Wu [et al.] // Forensic Sci Int. –1994. –№65. –P. 13–18.
49. Friesen E.G. Clinical presentation and management of acute 2,4-D oral ingestion / E.G. Friesen, G.R. Jones, D. Vaughan // Drug Saf. –1990. –5(2). –P. 155–190.
50. Prescott L.F. Treatment of severe 2,4-D and mecoprop intoxication with alkaline diuresis / L.F. Prescott, J. Park, I. Darrien // Brit. Journal of Clinical Pharmacology. –1979. –7. –P. 111–116.
51. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В.С. Камышников. Минск, 2000. –С. 74–75.
52. Унифіцированые биохимические методы обследования больных : Метод. рекомендации / под ред. Л.Л.Громашевской. –К.: МЗ Украины, 1990. –64 с.
53. Харченко Н.В. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: Метод. рекомендації / Н.В. Харченко. –К., 2005. –56 с.
54. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич // –К.: Морион, 2002. –160 с.
55. Duchnowicz P. Damage to the erythrocyte membrane caused by chlorophenoxyacetic herbicides / P. Duchnowicz, M. Koter // Cell. Mol. Biol. lett. –2003. –V. 8(1). –P. 25–30.
56. Saverhaff M.N. The fate of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) following oral administration to man / M.N. Saverhaff, W.H. Braun // Toxicology. –1977. –8. –P. 3–11.
57. Duchnowicz P. Damage of erythrocyte by phenoxyacetic herbicides and their metabolites / P. Duchnowicz, M. Koter, W. Duda // Pest. Biochem. Physiol. –2002. –V. 74. –P. 1–7.
58. Duchnowicz P. Erythrocyte membrane protein damage by phenoxyacetic herbicides / P. Duchnowicz, Szczepaniak P., M. Koter // Pest. Biochem. Physiol. –2005. –№82. –P. 59–65.
59. Interaction of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) with cell and model membranes / M. Suwalsky, M. Benites, F. Villena [et al.] // Bioch. Biophys. Acta. –1996 Dec 4. –№1285(2) –P. 267–276.
60. Genotoxic effects of substituted phenoxyacetic acid / P. Venkov, M. Topashka-Ancheva, M. Georgieva [et al.] // Archives Toxicol. –2000 Nov. –№74(9) –V. 560–566.
61. Bukowska B. The presence and toxicity of phenol derivatives –their effect on human erythrocytes / B. Bukowska, S. Kowalska // Current Topics in Biophysics. –2003. –V. 27. –P. 43–48.
62. Tuschul H. Cytotoxic effects of the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in HepG2 cells / H. Tuschul, C. Schwab // Food Chem. Toxicol. –2003 Mar. –V. 41(3). –P. 385–393.
63. 2,4-dichlorophenoxyacetic acid disrupts the cytoskeleton and disorganizes the Golgi apparatus of cultured neurons / S.B. Rosso, A.O. Cöceres, A.M. Evangelista de Duffard [et al.] // Toxicol. Sci. –2000 Jul. –V. 56(1). –P. 133–140.
64. Intracerebral 2,4-dichlorophenoxyacetic acid-induced alterations in behavioral responses and monoamine levels in adult rats / A. Bortolozzi, A.M. Evangelista de Duffard, F. Dajas [et al.] // NeuroToxicol. –2001. –V. 22. –P. 221–224.
65. Pogosyan S.J. Stimulation of NADPH – dependent lipid peroxidation by 2,4-dichlorophenoxyacetic acid and diquat in microsomes isolated from pisum sativum / S.J. Pogosyan, V. Nikolai, N.V. Shevchenko, M.N. Merzlyak // Plant Science letters –1984 –V. 37. –P. 69–72.