

EFFECT OF MAGNESIUM THERAPY ON SURVIVAL IN PATIENTS WITH EXTREMELY SEVERE POLYTRAUMA, WHO HAVE DIED IN THE ANESTHESIOLOGY AND INTENSIVE CARE UNIT

Biletskiy O. V., Kursov S. V.

Abstract. The aim of the investigation was comparatively study the effect of magnesium therapy on daily and weekly survival in patients with extremely severe traumatic trauma (Injury Severity Score 51-75 score), who died in the anesthesia and surgery department in 2016-2018. All this patients, came to the clinic, provided with medical measures, stipulated by the content of the protocols of the MOH of Ukraine Orders. However, the patients in the main group received, as part of the primary fluid resuscitation infusion of 25% hypertensive magnesium sulfate solution in normal saline. The initial dose was 0.30 ± 0.05 ml/kg of 25% magnesium sulfate solution. The application of the technique is justified by accelerating the recovery of circulating blood volume under the influence of osmosis, stabilization under the influence of magnesium heart rate, preventing cell overload with calcium and excessive activation of free radical oxidation reactions. In 2016, 25 patients were included in the main group, and 44 patients in the control group. In 2017, 36 patients were included in the main group and 46 patients in the control group. In 2018, 41 patients were included in the main group and 41 were in the control group. Results of treatment of 233 patients with extremely severe polytrauma, who died. When comparing, no significant differences has found between the mean age of the patients, the average mass, and the average surface area of the body. The statistical analysis annually shows that carrying out magnesium therapy was associated with a significant increase in daily and weekly survival with a very low chance of an accidental event.

Key words: polytrauma, Injury Severity Score, survival, mortality, magnesium, magnesium sulfate, fluid resuscitation.

*Рецензент – проф. Шкурупій Д. А.
Стаття надійшла 12.08.2019 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-84-88

УДК 612.018:616-008.9:613.25:615.9.

Бубало Н. М., Балан Г. М., Жмілько П. Г., Проданчук М. Г., Кравчук О. П., Рашківська І. О., Усенко Т. В., Бубало В. О., Колянчук Я. В., Колесник С. Д., Петрошенко Г. І.

ЛЕПТИН, ЯК БІОМАРКЕР МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ І ОЖИРІННЯ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРІ ОТРУЄННЯ ГЕРБИЦИДАМИ НА ОСНОВІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

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

natalybubalo@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана в рамках НДР ДП «Науковий токсикологічний центр імені академіка Л. І. Медведя МОЗ України» за темою «Наукове обґрунтування сучасних нормативних вимог до безпечного застосування пестицидів для здоров'я людини», державна реєстрація № 0112U001133.

Вступ. Метаболічний синдром та ожиріння – це патологічні стани, які в сучасному світі набули характеру пандемії. До 30-35% дорослого населення, дітей, домашніх і диких тварин уражені цією патологією [1,2]. Метаболічний синдром (МС) являє собою складний синдромокомплекс, який характеризується абдоминальним ожирінням, дисліпідемією, резистентністю до інсуліну, який нерідко поєднується з гіпертонією та гіперглікемією [1,2,3]. МС є основним фактором ризику серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2 типу, інсульту, хронічної патології нирок і раку [1,2].

В останні роки в генезі МС і ожиріння важливу роль надають забруднювачам навколишнього середовища таким як пестициди та інші ксенобіотики (фталатам, органічним сполукам олова, бісфенолу А, миш'яку, кадмію та ін.), що діють на організм переважно в малих дозах [3,4]. Також в літературі ці речовини називають ендокринними дизрапторами, обезогенами [3-6]. За даними ВООЗ/ЮНЕП ендокринними дизрапторами (ЕД) називаються екзогенні речовини або суміші, які змінюють функцію (функції) ендокринної системи і відповідно спричиняють несприятливі на-

слідки для організму або його нащадків або для населення [5]. ЕД порушують синтез і структуру гормонів, функцію ксено- і особливо гормональних ядерних рецепторів (ЯР) (ЯР щитовидної залози, естрогенного, андрогенного, активатора проліферації пероксисом (PPAR α , β , γ) та ін., порушують гормональні сигнальні процеси не лише на генетичному, але і на епігенетичному рівні [3-6]. Крім цього, ЕД порушують нормальний рівень гормонів, інгібуючи або стимулюючи їх синтез і метаболізм або змінюючи спосіб доставки гормонів в тканини мішені [3-6].

У 2002 році Baillie-Hamilton [7] написав статтю про вплив забруднювачів навколишнього середовища на підвищення ризику розвитку ожиріння. В наступних роботах дослідників доведена дія багатьох ксенобіотиків-забруднювачів, що змінюють регулювання енергетичного балансу на користь збільшення маси тіла і розвитку ожиріння. При цьому, ожиріння пов'язане з порушенням механізмів контролю маси, незважаючи на нормальну дієту і фізичні навантаження [3-6]. Обезогени стимулюють адипогенез, збільшують кількість жирових клітин і їх об'єм, порушують окислення жирних кислот, сприяють накопиченню тригліцеридів в жирових клітинах, а також зменшують гормональний контроль апетиту і відчуття насичення [3-8].

В останні роки були проведені експериментальні дослідження, в яких було виявлено метаболічні порушення та обезогенні ефекти пестицидів [5,6,9-12],

також гербіцидів на основі 2,4-дихлорфеноксіоцтової кислоти (2,4-Д) [10,12]. Показано, що вплив циперметрину на мишей в дозах 50, 500, 5000 мкг/кг маси тіла в день змінює метаболізм ліпідів і глюкози в організмі, сприяє формуванню інсулінорезистентності, значному збільшенню маси тіла і жирової тканини [9]. Вплив гербіциду 2,4-Д на щурів в дозах 15, 75, 150 мг/кг протягом 28 днів [12] також супроводжується порушенням ліпідного обміну, активацією перекисного окислення ліпідів і пригніченням факторів антиоксидантної системи, підвищенням рівня жирних кислот і ліпопротеїнів низької щільності в крові і в печінці [10].

Виявлено підвищення маси тіла і епідідимального жиру у щурів при впливі нетоксичних доз гербіциду 2,4-Д в концентрації 0,015 мг/л (при ГДК – 0,5 мг/л) протягом 6 тижнів [12].

Таким чином, експериментальні дослідження ряду авторів свідчать про метаболічну токсичність гербіцидів на основі 2,4-Д. Має наукове значення обґрунтування інформативних тестів для діагностики проявів метаболічних порушень і прогнозування ризику прогресивного перебігу ожиріння.

Враховуючи, що в останні роки активно вивчаються гормони жирової тканини (адипоцитокіни) при різних патологічних станах, особливо лептин, що контролює відчуття насичення і апетиту [13-15], є важливим оцінити його діагностичну та прогностичну значимість у хворих з метаболічними порушеннями, які перенесли інтоксикацію пестицидами. Оскільки метаболічний синдром і асоційований з ним розвиток ожиріння – загально визнана медико-соціальна проблема в усьому світі, пошук інформативних методів оцінки їх проявів і прогнозування ускладнень є однією з основних актуальних задач охорони здоров'я.

В останні роки сформовані нові уявлення про механізми енергетичного гомеостазу, згідно з якими біла жирова тканина є не лише пасивним сховищем для жирних кислот (ЖК) і тригліцеридів (ТГ), але і активним ендокринним органом [13-17]. На теперішній час виділено більше 30 білків-адипокінів, які приймають участь в багаточисленних нейроендокринних та імунних реакціях, запаленні, апоптозі і в інших процесах в організмі [10-15]. Показано, що синтез адипоцитокінів майже завжди пропорційний об'єму жирової тканини, який може значно збільшуватись. Якщо розмір найбільшості органів у дорослих залишається майже незмінним протягом всього життя і лише жирова тканина як орган має унікальні властивості збільшуватися в розмірах в 10 разів і може стати в організмі людини або тварини найбільшим за об'ємом органом.

Одним з найбільш вивчених серед адипоцитокінів є лептин, який було відкрито у 1994 році. Лептин синтезується в організмі переважно у вісцеральній жировій тканині, менше в зірчастих клітинах печінки, в ентероцитах шлунку і плаценти. Секретується даний адипокін пропорційно масі жирової тканини і функціонує як центральний регулятор гомеостазу енергії [13-15]. Лептин – пептид який складається з 145 амінокислот. Лептин є продуктом секреції OB-гена ожиріння, що експресується в адипоцитах підшкірної жирової клітковини [13,14]. В крові лептин зв'язується з білком-носієм альфа-2-макроглобуліном, дозволяє проникати через гематоенцефалічний бар'єр і впливати на ЦНС шляхом активації специфічного лептинового рецептора. Цей рецептор локалізується у вентроме-

дулярному ядрі гіпоталамусу, а також в дугоподібному, дорсомедіальному і паравентрикулярних ядрах [13,14]. Лептин відіграє важливу роль в корекції енергетичного балансу організму, регуляції апетиту і відчутті насичення. Цей гормон інгібує за механізмом негативного зворотного зв'язку синтез гіпоталамічного нейропептиду Y, що продукується нейронами дугоподібного ядра, призводить до підвищення тону симпатичної нервової системи та витрат енергії [13-19]. Синтез лептину суттєво збільшується після вживання їжі, при ожирінні. Рівень лептину зазвичай у жінок більший, ніж у чоловіків [13].

Значне збільшення рівня лептину спостерігається при ожирінні, особливо при ускладненні його гіпертензією та гіперглікемією [15,18]. Зазначають, що ожиріння пов'язане не з недостатністю лептину, який контролює апетит, а з розвитком лептинорезистентності, адже надмірна вісцеральна жирова тканина продукує лептин у надлишку, а також, через зниження кількості лептинзв'язуючих рецепторів на мембранах клітин у наслідок мутацій або їх дисфункції порушується надходження сигнальних імпульсів до центрів насичення у гіпоталамусі, що в свою чергу супроводжується постійним відчуттям голоду, переїданням, зростанням надлишкової маси тіла.

Лептин має сильну інгібуючу дію на секрецію інсуліну, зменшуючи при цьому експресію гену проінсуліну [20], що сприяє розвитку гіперглікемії та цукрового діабету 2 типу та високому ризику формування серцево-судинної патології [19].

В окремих експериментальних дослідженнях показано, що вплив пестицидів *in vitro* або *in vivo* на тварин супроводжується підвищенням рівня лептину в адипоцитах або в сироватці крові щурів [21,22]. Вплив деяких хлорорганічних сполук (оксихлордану – 2 і 20 мкМ, ДДЕ – 2 і 20 мкМ або дильдрину – 2 і 20 мкл) *in vitro* на зрілі адипоцити показало [16], що кожна хлорорганічна сполука збільшувала поглинання ЖК через 24 години експозиції. Оксихлордан сприяв цьому в більших концентраціях – 20 мкМ, ДДЕ – в більш низьких (2 мкМ), а дильдрин збільшував поглинання ЖК як в низьких, так і в більш високих концентраціях, що свідчило про активацію адипогенезу. Крім цього, обидві концентрації ДДЕ значно збільшили синтез адипокінів (адипонектину, резистину та лептину). Більш висока концентрація ДДЕ 20 мкМ майже в 2 рази збільшила вивільнення лептину (445,5 у порівнянні з 234,3 пг/мл) [16].

Вивчення динаміки метаболічних параметрів і маси тіла у щурят, у яких був вплив суміші 8 пестицидів в малих дозах (нижче NOAEL) у пренатальному періоді, показало незначне зростання маси тіла і печінки до 5 місячного віку, достовірне зростання ретроперитонеальної жирової маси і підвищення рівня лептину у сироватці крові в 3 рази [17]. Проведені дослідження свідчать, що оцінка рівня лептину може бути використана в якості біомаркеру метаболічних порушень, які обумовлені впливом пестицидів-обезогенів.

Мета дослідження. Враховуючи, що пестициди-обезогени підвищують ризик розвитку метаболічних порушень та ожиріння, метою даного дослідження було вивчити вміст лептину в сироватці крові у хворих, що перенесли гострі отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д в залежності від трофологічного статусу і визначити його діагностичну та прогностичну значимість.

Об'єкт і методи досліджень. Визначення вмісту лептину в сироватці крові проведено у 23 хворих, що перенесли гострі отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д у виробничих умовах внаслідок грубих порушень гігієнічних регламентів. Хворі були обстежені у віддаленому періоді після отруєння (15 років) на вміст гормону лептину в крові вперше. Вік жінок коливався від 44 до 62 років (середній $48,2 \pm 0,08$ років) на момент обстеження. Для групи порівняння були обстежені 10 практично здорових осіб аналогічного віку, умови праці яких не пов'язані з впливом пестицидів.

Вміст лептину в сироватці крові визначався за допомогою реактивів «Demeditec diagnostics» (Німеччина) в лабораторії ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л. І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна. Рівень лептину порівнювали з трофологічним статусом обстежуваних, проявами гепатотоксикозу і дисліпопротеїнемією. Рівень дисліпопротеїнемії був досліджений на базі медичної лабораторії «Dila» м. Київ, Україна. Трофологічний статус оцінювався за стандартними антропометричними показниками: окружність талії та індексу маси тіла, який вираховувався за формулою Кетле:

$$IMT = (\text{маса тіла в кг}) / (\text{зріст в м}^2)$$

Результати дослідження та їх обговорення. У вихідний гострий період отруєння у всіх 23 хворих в клінічній картині превалювали неврологічні порушення (астеновегетативний синдром, переважно з симпато-адреналовими кризами і вегетативно-сенсорна полінейропатія, в окремих випадках – токсична енцефалопатія. У 14 з 23 хворих в гострому періоді було діагностовано токсичне ураження печінки з цитолітичним синдромом, рідше – з синдромом внутрішньопечінкового холестазу, які підтверджувалися гіперферментемією. У хворих з ураженням гепатобілярної системи було виявлено збільшення та ущільнення печінки. При динамічному спостереженні через 1-2 роки у цих хворих сформувався гепатостеатоз легкого та помірного ступеню. Ступінь прояву гепатостеатозу виявляли ультрасонографічно з еластографією і оцінювався за коефіцієнтом ослаблення ультразвуку за M. Sasso і співавт. [23]. Якщо у здорових осіб групи порівняння коефіцієнт ослаблення ультразвуку становив в середньому $1,26 \pm 0,06$ дБ/см, у осіб групи порівняння, які перенесли гостре отруєння без токсичного ураження печінки, він відрізнявся несуттєво ($p > 0,05$), то у хворих, які перенесли гостре отруєння з токсичним ураженням печінки він був істотно вищим: $2,29 \pm 0,12$ дБ/см ($p < 0,05$), що за M. Sasso і співавторів відповідає легкому ступеню стеатозу. При аналізі показників вмісту лептину в сироватці крові у обстежених хворих, що перенесли гострі отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д виявлено, що у більшості рівень лептину був підвищений, особливо у хворих з гепатостеатозом

і ожирінням ($IMT > 30$, окружність талії > 85). Рівень середніх показників лептину, IMT , окружності талії і показників ліпідного обміну представлений в таблиці ($M \pm m$).

З таблиці видно, що у хворих без гепатостеатозу помірно виражена надлишкова маса тіла – IMT в середньому $31,1 \pm 2,5$, окружність талії – 87,7 см. В той же час, у хворих з гепатостеатозом показники трофологічного статусу були значно вищі – IMT в середньому складав $42,75 \pm 2,39$ ($p < 0,05$), окружність талії – $116,9 \pm 5,95$ см ($p < 0,05$). Аналіз рівня лептину в сироватці крові показав, що у осіб, які перенесли гостре отруєн-

Таблиця – Рівень лептину і дисліпопротеїнемії в сироватці крові у хворих які перенесли гострі отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д у віддаленому періоді ($M \pm m$)

Показники	Групи обстежуваних		
	Група порівняння (n=9)	Хворі з гепатостеатозом і ожирінням, які перенесли гостре отруєння 2,4-Д (n=14)	Хворі без гепатостеатозу і ожиріння які перенесли гостре отруєння 2,4-Д (n=9)
Лептин, нг/мл	5,37±0,26	13,73±0,22*,**	5,83±0,39
IMT, кг/м ²	27,4±0,26	42,75±2,39*,**	31,1±2,58
Окружність талії, см	86,8±0,84	116,9±5,95*,**	87,7±1,57
ЗХС, ммоль/л	4,62±0,18	6,0±0,19*,**	5,52±0,27
ТГ, ммоль/л	1,32±0,16	1,96±0,21*,**	1,55±0,20
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,68±0,15	1,57±0,09	1,50±0,16
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,44±0,18	3,88±0,31*	3,22±0,34
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,08	0,80±0,06	0,72±0,09
Індекс атерогенності	2,24±0,18	3,15±0,18*	2,69±0,36

Примітка: * при $P < 0,05$ в порівнянні з контрольною групою; ** при $P < 0,05$ в порівнянні з хворими без гепатостеатозу і ожиріння.

на 2,4-Д з розвитком у віддаленому періоді гепатостеатозу і ожиріння, його вміст був майже в 2,5 рази вищим, ніж у осіб групи порівняння ($p < 0,05$) і у хворих, які перенесли отруєння 2,4-Д без ураження печінки і без ознак гепатостеатозу ($p < 0,05$). Особливо високі рівні лептину ($14,22 - 35,99$ нг/мл) були у 7 хворих з прогресивним перебігом гепатостеатозу і ожиріння.

Визначення міцності взаємозв'язку між підвищенням вмісту лептину у хворих, що перенесли гостре отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д з сформованим гепатостеатозом та ожирінням у віддаленому періоді та антропометричними показниками (IMT , OT) і показниками дисліпопротеїнемії (ЗХС і ТГ), виявили наявність прямої позитивної кореляції ($r = 0,72$ та $0,64$; $0,62$ та $0,76$ відповідно). Виявлено тісний кореляційний зв'язок між показниками вмісту лептину та інсулінорезистентності ($r = 0,63$).

Висновки

1. Проведені дослідження свідчать, що вміст лептину в крові є інформативним біомаркером метаболічних порушень і ожиріння.

2. Визначення гормону лептину може бути прогностичним тестом, що характеризує перебіг метаболічних порушень з формуванням гепатостеатозу та ожиріння.

Перспективи подальших досліджень. З огляду на отримані результати, подальші дослідження метаболічних порушень у осіб, що перенесли отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д планується визначити кількісний вміст таких гормонів, як резистин, адипонектин та $TNF-\alpha$ для оптимізації лікування та профілактики наслідків.

Література

1. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6
2. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the metabolic syndrome in the United States, 2003-2012. *Jama*. 2015;313(19):1973-4. DOI: 10.1001/jama.2015.4260
3. Vandenberg LN, Colborn T, Hayes TB, Heindel JJ, Jacobs DR, Lee DH, et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine reviews*. 2012;33(3):378-455. Available from: <https://doi.org/10.1210/er.2011-1050>
4. Heindel JJ, Blumberg B, Cave M, Machtinger R, Mantovani A, Mendez MA, et al. Metabolism disrupting chemicals and metabolic disorders. *Reproductive toxicology*. 2017;68:3-33. DOI: 10.1016/j.reprotox.2016.10.001
5. Beausoleil C, Ormsby JN, Gies A, Hass U, Heindel JJ, Holmer ML, et al. Low dose effects and non-monotonic dose responses for endocrine active chemicals: science to practice workshop: workshop summary. *Chemosphere*. 2013;93(6):847-56. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2013.06.043>
6. Lee DH, Porta M, Jacobs DR, Vandenberg LN. Chlorinated persistent organic pollutants, obesity, and type 2 diabetes. *Endocrine reviews*. 2014;35(4):557-601. DOI: 10.1210/er.9013-1084
7. Baillie-Hamilton PF. Chemical toxins: a hypothesis to explain the global obesity epidemic. *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*. 2002;8(2):185-92. DOI: 10.1089/107555302317371479
8. Grun F. Obesogens. *Current opinion in endocrinology, diabetes and obesity*. 2010;17(5):453-9. DOI: 10.1097/MED.0b013e32833ddea0
9. Xiao X, Sun Q, Kim Y, Yang SH, Qi W, Kim D, et al. Exposure to permethrin promotes high fat diet-induced weight gain and insulin resistance in male C57BL/6J mice. *Food and chemical toxicology*. 2018;111:405-16. DOI: 10.1016/j.fct.2017.11.047
10. Tayeb W, Nakbi A, Cheraief I, Miled A, Hammami M. Alteration of lipid status and lipid metabolism, induction of oxidative stress and lipid peroxidation by 2, 4-dichlorophenoxyacetic herbicide in rat liver. *Toxicology mechanisms and methods*. 2013;23(6):449-58. DOI: 10.3109/15376516.2013.780275
11. Lim S, Ahn SY, Song IC, Chung MH, Jang HC, Park KS, et al. Chronic exposure to the herbicide, atrazine, causes mitochondrial dysfunction and insulin resistance. *PLoS one*. 2009;4(4):e5186. DOI: 10.1371/journal.pone.0005186
12. Karmanova DS, Chesnikova LA, Kasirov SI. Vliianie netoksichnykh doz gerbicida 2,4-D na dinamiku massy tela jyvotnyh v eksperimente. *Orenbujskii medicinskii vesnik*. 2015;3:203-6. [in Russian].
13. Blüher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131-45. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2014.10.016>
14. Fietta P, Delsante G. Focus on adipokines. In *Theoretical biology forum*. 2013;1-2:103-29.
15. McMillen IC, Edwards LJ, Duffield J, Muhlhausler BS. Regulation of leptin synthesis and secretion before birth: implications for the early programming of adult obesity. *Reproduction*. 2006;131(3):415-27. Available from: <https://doi.org/10.1530/rep.1.00303>
16. Shimizu H, OH S, Okada S, Mori M. Leptin resistance and obesity. *Endocrine journal*. 2007;54(1):17-26. Available from: <https://doi.org/10.1507/endocrj.KR-85>
17. Antuna-Puente B, Feve B, Fellahi S, Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes & metabolism*. 2008;34(1):2-11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2007.09.004>
18. Blüher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. 2009;117(06):241-50. DOI: 10.1055/s-0029-1192044
19. Ghantous CM, Azrak Z, Hanache S, Abou-Kheir W, Zeidan A. Differential role of leptin and adiponectin in cardiovascular system. *International journal of endocrinology [Internet]*. 2015;534320. Available from: <http://dx.doi.org/10.1155/2015/534320>
20. Laubner K, Kieffer TJ, Lam NT, Niu X, Jakob F, Seufert J. Inhibition of preproinsulin gene expression by leptin induction of suppressor of cytokine signaling 3 in pancreatic β -cells. *Diabetes*. 2005;12:3410-7. Available from: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.12.3410>
21. Howell IIG, Mangum L. Exposure to bioaccumulative organochlorine compounds alters adipogenesis, fatty acid uptake, and adipokine production in NIH3T3-L1 cells. *Toxicology in Vitro*. 2011;25(1):394-402. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2010.10.015>
22. Svingen T, Ramhøj L, Mandrup K, Christiansen S, Axelstad M, Vinggaard AM, et al. Effects on metabolic parameters in young rats born with low birth weight after exposure to a mixture of pesticides. *Scientific reports*. 2018;8(1):305. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18626-x>
23. Sasso M, Beaugrand M, De Ledinghen V, Douvin C, Marcellin P, Poupon R. 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. *Ultrasound in medicine & biology*. 2010;36(11):1825-35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2010.07.005>

ЛЕПТИН, ЯК БІОМАРКЕР МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ І ОЖИРІННЯ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ГОСТРІ ОТРУЄННЯ ГЕРБІЦИДАМИ НА ОСНОВІ 2,4-ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ

Бубало Н. М., Балан Г. М., Жмілько П. Г., Проданчук М. Г., Кравчук О. П., Рашківська І. О., Усенко Т. В., Бубало В. О., Колянчук Я. В., Колесник С. Д., Петрошенко Г. І.

Резюме. Метаболічний синдром і ожиріння – це патологічні стани, які широко поширені в світі. Відомо, що деякі пестициди підвищують ризик розвитку метаболічних порушень і ожиріння. Метою даного дослідження було вивчити вміст лептину в сироватці крові у 23 хворих, які перенесли гострі отруєння гербіцидом на основі 2,4-Д у віддаленому періоді після отруєння в залежності від трофологічного статусу і визначити його діагностичну та прогностичну значущість. У хворих досліджували вміст лептину в сироватці, рівень ліпопротеїнів, а також трофологічний статус (окружність талії, індекс маси тіла). Було встановлено, що в осіб, що перенесли гострі отруєння 2,4-Д з розвитком у віддаленому періоді гепатостеатозу і ожиріння, його вміст був майже в 2,5 рази вище, ніж в осіб групи порівняння ($p < 0,05$) і хворих, які перенесли отруєння 2,4-Д без ураження печінки і без ознак гепатостеатоза ($p < 0,05$). Проведені дослідження свідчать, що оцінка рівня лептину може бути використана в якості біомаркери метаболічних порушень, які обумовлені впливом пестицидів-обезогенів.

Ключові слова: лептин, ожиріння, метаболічний синдром, пестициди, отруєння.

ЛЕПТИН, КАК БИОМАРКЕР МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И ОЖИРЕНИЯ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ГЕРБИЦИДОМ НА ОСНОВЕ 2,4-ДИХЛОРОФЕНОКСИОЦЕТОВОЙ КИСЛОТЫ

Бубало Н. Н., Балан Г. М., Жминько П. Г., Проданчук Н. Г., Кравчук А. П., Рашковская И. А., Усенко Т. В., Бубало В. А., Колянчук Я. В., Колесник С. Д., Петрошенко А. И.

Резюме. Метаболический синдром и ожирение – это патологические состояния, широко распространенные в мире. Известно, что некоторые пестициды повышают риск развития метаболических нарушений и ожирения. Целью данного исследования было изучить содержание лептина в сыворотке крови у 23 больных, перенесших острые отравления гербицидом на основе 2,4-Д в отдаленном периоде после отравления в зависимости от трофологического статуса и определить его диагностическую и прогностическую значимость. У больных исследовали содержание лептина в сыворотке, уровень липопротеинов, а также трофологический статус (окружность талии, индекс массы тела). Было установлено, что у лиц перенесших острые отравления 2,4-Д с развитием в отдаленном периоде гепатостеатоза и ожирения, его содержание было почти в 2,5 раза выше, чем у лиц группы сравнения ($p < 0,05$) и больных, перенесших отравление 2,4-Д без поражения печени и без признаков гепатостеатоза ($p < 0,05$). Проведенные исследования показывают, что оценка уровня лептина может быть использована в качестве биомаркера метаболических нарушений, которые обусловлены влиянием пестицидов-обезогенов.

Ключевые слова: лептин, ожирение, метаболический синдром, пестициды, отравление.

LEPTIN AS A BIOMARKER OF METABOLIC DISORDERS AND OBESITY IN PATIENTS WITH ACUTE HERBICIDE POISONING BASED ON 2,4-DICHLOROPHENOXYACETIC ACID

Bubalo N. M., Balan G. M., Zhminko P. G., Prodanchuk M. G., Kravchuk O. P., Rashkivska I. O., Usenko T. V., Bubalo V. O., Kolyanchuk Y. V., Kolesnyk S. D., Petroschenko G. I.

Abstract. Metabolic syndrome and obesity are pathological statuses widespread in the world. Some pesticides are known to increase the risk of developing metabolic disorders and obesity. The aim of this study was to investigate the serum leptin content in 23 patient long-term after acute 2,4 D poisoning, depending on trophological status and to determine its diagnostic and prognostic significance. Serum leptin content, lipoproteins level and trophological status (waist circumference, body mass index) were studied in patients.

The level of leptin was increased in almost all persons and especially in persons who had hepatosteatosis and obesity. In persons without hepatosteatosis moderately manifest excess body weight – BMI on average $31,1 \pm 2,5$, waist circumference – 87,7 cm. At the same time, in persons with hepatosteatosis, the indicators of trophological status were much higher – BMI averaged $42,75 \pm 2,39$ ($p < 0,05$), waist circumference $116,9 \pm 5,95$ cm ($p < 0,05$).

It was revealed, that persons who suffered acute 2,4-D poisoning with the development of hepatosteatosis and obesity in the remote period, leptin content was almost 2.5 times higher than in the comparison group ($p < 0,05$) and patients after 2,4-D poisoning without liver damage and without signs of hepatosteatosis ($p < 0,05$). Determining the strength of the relationship between leptin content elevation in persons undergoing acute 2,4-D herbicide poisoning with hepatosteatosis and obesity in the remote period and anthropometric parameters and dyslipoproteinemia has a direct positive correlation ($r = 0,72$ and $0,64$; $0,62$ and $0,76$, respectively).

This study has shown that the assessment of leptin levels can be used as biomarker of metabolic disorders, caused by the influence of obesogenic-pesticides.

Key words: leptin, obesity, metabolic syndrome, pesticides, poisoning.

Рецензент – проф. Костенко В. О.

Стаття надійшла 26.08.2019 року

DOI 10.29254/2077-4214-2019-3-152-88-93

УДК 616.24-002-06-053.2/.4-085.33.015.8-093

Городкова Ю. В., Курочкін М. Ю., Давидова А. Г.

МІКРОБІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОДІЛУ ПАТОГЕНІВ ТА АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ ПРИ ПОЗАЛІКАРНЯНИХ ПНЕВМОНІЯХ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ У ДІТЕЙ РАНЬОГО І ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ

Запорізький державний медичний університет (м. Запоріжжя)

gorodkovaju@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри дитячих хвороб ЗДМУ «Особливості перебігу захворювань та розробка програм раціонального харчування, удосконалення лікувальних, реабілітаційних заходів і профілактики відхилень в стані здоров'я дітей різного віку мешканців промислового міста», № державної реєстрації 114U001397.

Вступ. Позалікарняна пневмонія (ПП) у дітей залишається серйозною проблемою у системі охорони здоров'я в усьому світі, не дивлячись на досягнення в області її профілактики і лікування [1,2,3]. Систематичний огляд досліджень етіології ПП до появи

нових кон'югатних вакцин підтвердив, що у розвинених країнах на початку 2000-х років *Streptococcus pneumoniae* був ведучим бактеріальним патогеном. До інших розповсюджених бактерій, що пов'язані з ПП у дітей відносяться: *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis*. Слід зауважити, що пневмококова інфекція, *Staphylococcus aureus* та *Klebsiella pneumoniae* пов'язані з тяжкими і дуже тяжкими випадками ПП [4,5]. У структурі вірусних причин превалював респіраторно-синцитіальний вірус, надалі – грип А і В, парагрип, людський метапневмовірус та аденовірус [4]. Мета-аналізи останніх років