



Оценка развития метаболических нарушений при хроническом воздействии малых доз аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в эксперименте

Д.С. Карманова, Т.В. Боева, Д.А. Крыжев, В.М. Боев, Е.Л. Борщук

ФГБОУ ВО ОрГМУ Минздрава России, ул. Советская, д. 6, г. Оренбург, 460014, Российская Федерация

Резюме

Введение. 2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота относится к числу наиболее распространенных загрязнителей окружающей среды из группы хлорорганических гербицидов. В работе изучено влияние малых доз 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты на метаболические показатели, которые изучены в меньшей степени.

Цель исследования. Оценка развития метаболических нарушений при хроническом воздействии малых доз аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в эксперименте.

Материалы и методы. Исследование проведено на 36 самцах-крыс Wistar в течение 16 недель в весенне-летний период 2022 года (11.04–31.07), суточный цикл: день/ночь – 12/12. Критерии включения животных: здоровые, масса тела (170 ± 3) г, критерии исключения: масса животного более 173 и менее 167 г, признаки болезней. Животные были разделены на контрольную группу № 1 (18 животных), опытную группу № 2 (18 животных), которая употребляла питьевую воду с содержанием 0,5 ПДК 2,4-ДА (0,3–0,4 мкг/кг/день). На 14-й неделе у животных проведен тест на толерантность к глюкозе. Для оценки развития метаболических нарушений проведено определение в сыворотке крови следующих параметров: общий белок, альбумин, креатинин, мочевая кислота, активность аспарагиновой и аланиновой трансаминаз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, общий холестерин, холестерин липопротеинов высокой плотности, липопротеинов очень низкой и низкой плотности, триацилглицеринов. Анализ данных проведен в программе Statistica 10.0. Данные соответствовали нормальному распределению (критерий хи-квадрат) и представлены в виде средней (M) и стандартной ошибки среднего (m).

Результаты исследования показали снижение уровня общего белка и альбумина, умеренное повышение активности сывороточных ферментов – аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, щелочной фосфатазы и лактатдегидрогеназы. Одновременно с этим развивалась гиперхолестеринемия, триацилглицеридемия и дислиппротеинемия. Под влиянием малых доз 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты у животных развивалась инсулинорезистентность, оцениваемая по глюкозотолерантному тесту. Основные параметры хемилюминесценции в сыворотке крови – спонтанная светимость, амплитуда быстрой вспышки и светосумма у животных опытной группы были в 2,4; 9,3 и 4,1 раза выше соответственно. В опытной группе наблюдалось снижение сывороточного железа на 20 % и повышение ферритина на 12 %.

Заключение. Длительное поступление в организм 2,4-ДА в дозах 0,3–0,4 мкг/кг приводило к повышению маркеров метаболических нарушений, которые могут быть использованы для диагностики и оценки состояния метаболических процессов в организме.

Ключевые слова: окислительный стресс, дислиппротеинемия, инсулинорезистентность, ферментемия.

Для цитирования: Карманова Д.С., Боева Т.В., Крыжев Д.А., Боев В.М., Борщук Е.Л. Оценка развития метаболических нарушений при хроническом воздействии малых доз аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в эксперименте // Здоровье населения и среда обитания. 2024. Т. 32. № 7. С. 34–39. doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-7-34-39

Assessment of the Development of Metabolic Disorders Following Chronic Low-Dose Exposure to the Amine Salt of 2,4-Dichlorophenoxyacetic Acid in the Animal Experiment

Daria S. Karmanova, Tatyana V. Boeva, Dmitrii A. Kryazhev, Viktor M. Boev, Evgeni L. Borshchuk

Orenburg State Medical University, 6 Sovetskaya Street, Orenburg, 460014, Russian Federation

Summary

Introduction: 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-DA) is one of the most common environmental pollutants from the group of organochlorine herbicides. In our experiment, we focused on effects of low doses of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on metabolic parameters, which have been studied to a lesser extent.

Objective: To assess the development of metabolic disorders following chronic low-dose exposure to the amine salt of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in an experiment.

Materials and methods: The study was conducted on 36 male Wistar rats for 16 weeks in the spring-summer period of 2022 (11.04–31.07) with the 12/12 hour day/night cycle. Only healthy animals with the body weight of 170 ± 3 g were included in the experiment and divided into the control and exposure groups (Groups 1 and 2, respectively) of 18 animals each. The latter were exposed to 0.5 MAC of 2,4-DA administered with drinking water (0.3–0.4 µg/kg/day). At week 14, the animals underwent a glucose tolerance test. To assess the development of metabolic disorders, the following parameters were measured in blood serum: total protein, albumin, creatinine, uric acid, activity of aspartate and alanine transaminases, alkaline phosphatase, lactate dehydrogenase, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, very low- and low-density lipoprotein cholesterol, and triacylglycerols. Statistica 10.0 was used for the analysis. The data were normally distributed (chi-squared test) and are presented as mean (M) and standard error of the mean (m).

Results: We observed a decrease in the levels of total protein and albumin and a moderate increase in the activity of serum enzymes (alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, alkaline phosphatase, and lactate dehydrogenase) accompanied by the development of hypercholesterolemia, triacylglyceridemia, and dyslipoproteinemia. Results of the glucose tolerance test showed that low doses of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid induced insulin resistance in the exposed animals. The main parameters of chemiluminescence in their blood serum, such as spontaneous luminescence, fast flash amplitude, and light sum, were 2.4, 9.3, and 4.1 times higher than in the controls, respectively. We also established a decrease in the level of serum iron by 20 % and an increase in that of ferritin by 12 % compared to the control rats.

Conclusions: Long-term low-dose exposure to 2,4-DA induced an increase in the level of markers of metabolic disorders, which can be used to diagnose and assess the state of metabolic processes in the body.

Keywords: oxidative stress, dyslipoproteinemia, insulin resistance, fermentemia.

Cite as: Karmanova DS, Boeva TV, Kryazhev DA, Boev VM, Borshchuk EL. Assessment of the development of metabolic disorders following chronic low-dose exposure to the amine salt of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid in the animal experiment. *Zdorov'e Naseleniya i Sreda Obitaniya*. 2024;32(7):34–39. (In Russ.) doi: 10.35627/2219-5238/2024-32-7-34-39

Введение. Одним из наиболее опасных для здоровья населения веществ является аммониевая соль 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-ДА) [1]. В то же время подавляющее большинство исследований оценивает негативное влияние 2,4-ДА на здоровье человека с точки зрения его канцерогенности и тератогенности [2, 3], тогда как в литературе появляется все больше сведений о его токсичности в отношении различных органов и систем [4]. В частности, поступление с питьевой водой высоких концентраций 2,4-ДА приводит к изменениям в геноме [5], развитию некроза [6] и апоптоза [7].

Ранее было показано, что потребление животными воды, содержащей 2,4-ДА в малых количествах, вызывало развитие инсулинорезистентности [8], а также нарушения активности ферментов метаболизма жирных кислот [9].

Следует отметить, что, как правило, установленные эффекты 2,4-ДА касаются высоких доз, тогда как имеющиеся в литературе данные свидетельствуют о необходимости изучения влияния на организм данного хлорорганического ароматического соединения при низких воздействиях. В то же время вопрос, вызывают ли низкие дозы 2,4-ДА при продолжительном введении в организм метаболические нарушения, изучен недостаточно полно, что и послужило основанием для проведения настоящего исследования [10, 11].

Цель исследования состояла в оценке развития метаболических нарушений при хроническом воздействии малых доз аминной соли 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты в эксперименте.

Материалы и методы. Методологической основой исследования явилось экспериментальное моделирование метаболических процессов, определяющих биохимические параметры крови в организме животного, при воздействии малых доз 2,4-ДА. Исследование продолжительностью 16 недель проводилось в весенне-летний период 2022 года (11.04–31.07).

Экспериментальное моделирование основано на концепции три R (3R), описанной У.М.С. Расселом и Р.Л. Берчем в 1959 году, в которую входят: 1) замена (Replacement), 2) сокращение (Reduction) и 3) усовершенствование (Refinement). В эксперименте использована биологическая модель первого порядка – лабораторные животные, с последующей экстраполяцией данных на человека. Исследование проведено на животных (36 самцов-крыс Vistar). До начала эксперимента масса животных составляла 170 г. Содержание животных осуществлялось в виварии с соблюдением суточного цикла (день/ночь – 12/12). Все животные составляли две группы: группа № 1 – контрольная группа (18 крыс-самцов), группа № 2 – опытная группа (18 крыс-самцов). Животные группы № 2 употребляли питьевую воду, обогащенную 2,4-ДА в концентрации, равной 0,5 ПДК согласно СанПиН 1.2.3685–21¹.

На 14-й неделе эксперимента у 50 % экспериментальных животных каждой опытной группы

проведен тест на толерантность к глюкозе (ТТГ). Спустя 16 недель животных обеих экспериментальных групп вывели путем декапитации, используя фторотановый наркоз.

Анализ сыворотки крови проведен с использованием оборудования Cobas-6000 фирмы Roche (Швейцария) с применением специальных наборов реагентов. Проведено исследование сыворотки крови на содержание общего белка, альбумина, креатинина, мочевины, мочевого кислоты, активности аспарагиновой и аланиновой трансаминаз АлАТ и АсАТ, щелочной фосфатазы (ЩФ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), концентрации общего холестерина (ХС) и его фракций – холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов очень низкой и низкой плотности (ЛПОНП и ЛПНП), триацилглицеридов (ТАГ).

Проведенные процедуры с экспериментальными животными, а также условия содержания соответствовали всем этическим нормам и правилам «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, Франция, 1986 год) и лабораторной практики, определенными Минздравом России (приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н) (заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России № 291 от 14.02.2022).

Анализ полученных данных проведен с использованием пакета программ Statistica 10.0. Полученные данные концентраций исследуемых компонентов сыворотки крови соответствовали нормальному распределению (использован критерий хи-квадрат). Оценка и представление полученных значений проведено с использованием средней (M) и стандартной ошибки среднего (m). Для оценки достоверности различий применен параметрический t -критерий Стьюдента при $p \leq 0,05$.

Ограничение исследования. Данные получены на ограниченном объеме выборки, который составил 36 особей в целом (опыт/контроль), что определяет необходимость проведения более углубленных исследований по оценке метаболических нарушений на репрезентативной выборке, а также в условиях комплексного воздействия изучаемого токсиканта (2,4-ДА). Исследование охватывает неполный перечень показателей, отражающих метаболические сдвиги в организме животных, тем не менее полученные данные в показателях обуславливают перспективы проведения и расширения эксперимента.

Результаты. После завершения эксперимента, через 16 недель полученные результаты, представленные в таблице 1 следует, что у крыс, потреблявших воду, содержащую 2,4-ДА в количестве 0,3–0,4 мг/кг, отмечалось снижение концентрации белка в сыворотке крови на 24 %, а содержание альбумина было ниже на 10 %, чем в контроле. Содержание мочевины при этом в опытной и контрольной группах

¹ СанПиН 1.2.3685–21 «Гигиенические нормативы и требования к обеспечению безопасности и (или) безвредности для человека факторов среды обитания». М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2022. 668 с.

находилось в пределах нормы, но вместе с тем было ниже у животных, получавших 2,4-ДА, на 28 %. Уровень сывороточного креатинина в группах не отличался, а мочевой кислоты у крыс, получавших 2,4-ДА, был в 1,7 раза ниже, чем у интактных.

Далее из данных таблицы видно, что поступление в организм животных малых доз 2,4-ДА приводило к увеличению активности сывороточных ферментов, при этом активность АсАТ у крыс опытной группы была на 48 % выше, чем в контроле, АлАТ – на 13 %, ЩФ – на 8,6 %, а ЛДГ – на 22 %.

Длительное поступление малых доз 2,4-ДА не приводило к изменению уровня общего холестерина в сыворотке крови, но оказывало существенное влияние на его распределение по фракциям. Из материалов таблицы видно, что содержание у опытных животных ХС ЛПВП было ниже, чем в контроле, на 16 %. В итоге индекс атерогенности у крыс опытной серии был в 2 раза выше, чем у интактных животных.

Уровень ТАГ у получавших 2,4-ДА крыс был на 18 % соответственно выше, чем в контроле.

Следующий раздел таблицы отражает данные по содержанию в крови животных железа и ферритина. Видно, что длительное поступление в организм 2,4-ДА в малых дозах приводило к снижению сывороточного железа примерно на 20 %. Одновременно с этим концентрация ферритина у опытных животных, напротив, была на 12 % выше, чем у контрольных крыс.

Основные параметры, характеризующие процессы свободно-радикального окисления в сыворотке

крови, – спонтанная светимость, амплитуда быстрой вспышки и светосумма – у животных опытной группы были в 2,4; 9,3 и 4,1 раза выше соответственно, чем в контроле. Другими словами, хроническое поступление в организм животных малых доз 2,4-ДА приводило к повышению интенсивности свободнорадикальных процессов, накоплению перекисных соединений и снижению мощности механизмов антирадикальной защиты.

При проведении на 14-й неделе теста на толерантность к глюкозе изменения ее концентрации в крови у интактных животных характеризовались подъемом к 30-й минуте после перорального введения, а затем снижением практически до исходных значений через 2 часа (рисунок).

Из рис. 1 видно, что уровень глюкозы натошак у интактных и опытных животных не отличался.

Кривая, отражающая изменения концентрации глюкозы у получавших 2,4-ДА животных, характеризовалась, во-первых, более высокими значениями к 30-й минуте после перорального введения, а во-вторых, более медленным снижением ее уровня на последующих сроках. При этом к 180-й минуте теста сывороточные значения глюкозы в опытной группе на 1,25 ммоль/л превышали показатели контрольной группы.

Обсуждение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что хроническое поступление в организм с питьевой водой 2,4-ДА в количестве 41–54 мкг/кг приводит к выраженным метаболическим изменениям у животных. Наблюдается повышение уровня маркеров метаболических

Таблица. Биохимические показатели сыворотки крови у крыс при потреблении воды, содержащей 2,4-ДА ($M \pm m$)

Table. Biochemical parameters of blood serum in rats following oral exposure to 2,4-DA in water ($M \pm m$)

| Показатели, ед. / Indicators, units | Интактные / Intact (Control) $n = 18$ | 2,4-ДА / 2,4-DA exposure $n = 18$ |
|--|--|--------------------------------------|
| Общий белок, г/л / Total protein, g/L | 73,0 ± 1,4 | 55,7 ± 0,58 |
| Альбумин, г/л / Albumin, g/L | 31,2 ± 0,81 | 22,4 ± 0,23* |
| Мочевина, ммоль/л / Urea, mmol/L | 5,4 ± 0,11 | 4,9 ± 0,09* |
| Креатинин, ммоль/л / Creatinine, mmol/L | 35,0 ± 1,41 | 35,3 ± 1,47 |
| Мочевая кислота, ммоль/л / Uric acid, mmol/L | 121,3 ± 9,1 | 72,3 ± 7,1* |
| АСАТ, ед./л / Aspartate transaminase, U/L | 122,5 ± 5,9 | 181,0 ± 11,0* |
| АЛАТ, ед./л / Alanine transaminase, U/L | 49,7 ± 2,3 | 56,03 ± 2,3 |
| ЩФ, ед./л / Alkaline phosphatase, U/L | 143,6 ± 2,0 | 156,0 ± 5,0* |
| ЛДГ, ед./л / Lactate dehydrogenase, U/L | 534,0 ± 18,0 | 649,0 ± 17,0* |
| Общий ХС, моль/л / Total cholesterol, mol/L | 1,51 ± 0,1 | 1,4 ± 0,06 |
| ХС ЛПВП, моль/л / High density lipoprotein cholesterol, mol/L | 1,44 ± 0,06 | 1,21 ± 0,03* |
| ХС ЛПНП, моль/л / Low density lipoprotein cholesterol, mol/L | 0,23 ± 0,031 | 0,18 ± 0,03 |
| ХС ЛПОНП, моль/л / Very low density lipoprotein cholesterol, mol/L | 0,4 ± 0,018 | 0,49 ± 0,025* |
| ИА / Atherogenic index of plasma | 0,035 ± 0,003 | 0,07 ± 0,02* |
| ТГ, моль/л / Triacylglycerols, mol/L | 0,93 ± 0,01 | 1,1 ± 0,03* |
| Железо в сыворотке, мкмоль/л / Serum iron, μmol/L | 23,5 ± 1,9 | 19,1 ± 0,3* |
| Ферритин, мкг/л / Ferritin, μg/L | 125,5 ± 5,8 | 140,8 ± 4,7* |
| Спонтанная светимость, усл.ед. / Spontaneous luminescence, CU | 1,04 ± 0,06 | 2,1 ± 0,2* |
| Быстрая вспышка, усл.ед. / Fast flash, CU | 1,34 ± 0,25 | 12,7 ± 2,7* |
| Светосумма, усл.ед. / Light sum, CU | 221 ± 31 | 616 ± 98* |

Примечание: * – уровень статистической значимости $p \leq 0,05$.

Notes: * $p \leq 0.05$.

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-32-7-34-39>
Original Research Article

нарушений, которые впоследствии могут стать причиной развития более серьезных заболеваний.

Данные изменения характеризовались снижением уровня общего белка происходящего за счет фракции альбумина, уровня мочевины и мочевой кислоты, чем в контроле. Эти перечисленные признаки могут свидетельствовать о некотором снижении метаболических процессов, протекающих в печени. Прежде всего, это касается процессов синтеза альбумина и мочевины, а также катаболизма пуриновых нуклеотидов.

Следует отметить, что эти изменения, носящие достоверный характер, происходят на фоне умеренной гиперферментемии, оцениваемой по активности АсАТ, АлАТ, ЩФ и ЛДГ, что может быть свидетельством повышения проницаемости мембран гепатоцитов [12].

С изменением функции печени, вероятно, могут быть связаны и наблюдаемая дислиппротеинемия, проявляющаяся снижением доли антиатерогенной фракции холестерина, представленной ЛПВП и увеличением индекса атерогенности, а также повышению концентрации ТАГ.

Наконец, потребление воды на протяжении 16 недель, содержащей невысокие концентрации 2,4-ДА, приводило к развитию инсулинорезистентности, оцениваемой по тесту на толерантность к глюкозе.

Другими словами, длительное поступление в организм 2,4-ДА в дозах 0,3–0,4 мг/кг приводило как к изменению уровня маркеров метаболических нарушений, связанных с нарушениями обмена веществ в организме. Таким образом, основными маркерами вероятности развития метаболических нарушений при воздействии гербицида 2,4-ДА на организм животных явились: снижение содержание белка в сыворотке крови; увеличение АсАТ, АлАТ, ЩФ, ЛДГ, ТАГ; снижение сывороточного железа.

Поскольку в исследовании показано развитие окислительного стресса у экспериментальных животных по результатам хемилюминесценции

в сыворотке крови, есть основание считать, что малые дозы 2,4-ДА при длительном поступлении в организм реализуют метаболические нарушения через активацию свободнорадикальных процессов.

Согласно современным представлениям, одним из основных механизмов общетоксического действия 2,4-ДА считается его способность вызывать окислительный стресс. Данное состояние, в свою очередь, реализуется под влиянием редокс-активных метаболитов, образующихся в процессе биотрансформации 2,4-ДА в микросомах печени при участии фракции 2E1 P450 [13, 14]. Следует отметить, что характер превращений не зависит от количества поступающего поллютанта.

Следствием снижения железа может быть нарушение биосинтеза гемоглобина и образования эритроцитов. Механизм, через который длительное поступление малых доз 2,4-ДА вызывает дефицит железа, может быть связан с нарушением его всасывания в кишечнике [15, 16]. Известно, что данный процесс регулируется гормоном гепсидином, вырабатываемым в печени, и зависит от его состояния [17]. В свою очередь, образование активных кислородных метаболитов в процессе биотрансформации ксенобиотиков, и в частности 2,4-ДА, может быть одной из причин нарушения структуры и функции гепатоцитов и приводить к нарушению синтеза этого гормона, ответственного за всасывание ионов двухвалентного железа в эритроцитах [18].

В то же время увеличение уровня ферритина в сыворотке крови, которое мы наблюдали у крыс, получавших 2,4-ДА, следует расценивать не с точки зрения повышения запасов железа в организме, а с позиции того, что данный белок является внутриклеточным и его повышение в крови есть результат повреждения гепатоцитов. Такой механизм повышения уровня ферритина в сыворотке крови, не связанный с увеличением запасов железа в организме, был показан при различных

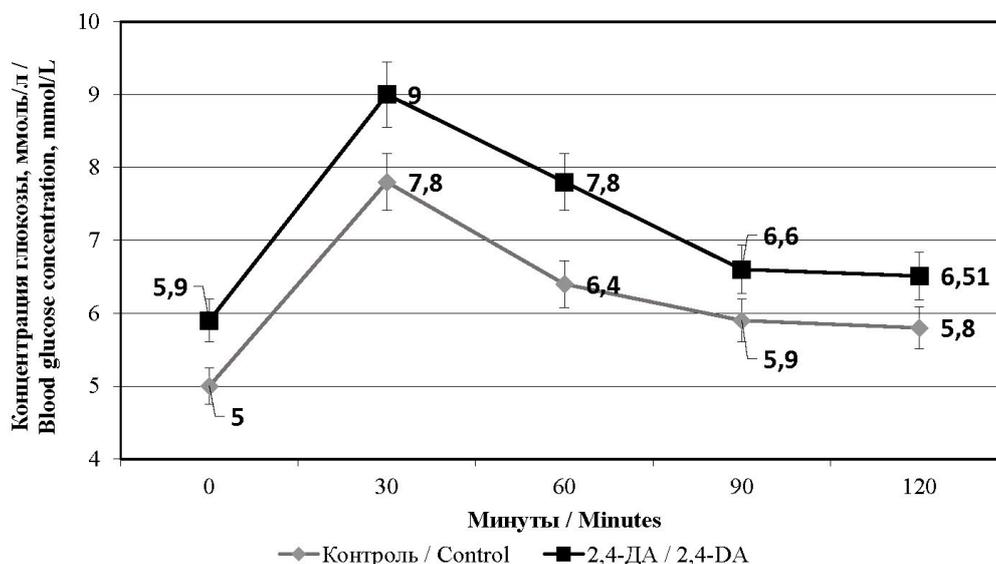


Рисунок. Концентрация глюкозы в крови крыс при проведении теста на толерантность к глюкозе
Figure. Blood glucose levels in rats measured in the glucose tolerance test

заболеваниях печени. Поскольку нами было показано, что повреждение гепатоцитов, оцениваемое по критерию гиперферментемии, происходило при длительном поступлении в организм малых доз 2,4-ДА, есть основание считать, что наблюдаемое в наших исследованиях повышение уровня ферритина в сыворотке крови отражает состояние мембран гепатоцитов, а не гомеостаз железа [19–25].

Заключение. В целом результаты данного исследования позволяют сделать вывод о том, что длительное поступление в организм веществ в количествах, которые принято считать нетоксичными, в частности 2,4-ДА, не остаются незамеченными для организма.

Особенно это положение актуально для ксенобиотиков, процесс биотрансформации которых приводит к образованию токсичных метаболитов. Это обстоятельство, на наш взгляд, делает необходимым изменение подходов к оценке безопасности для организма человека и животных различных поллютантов и их концентрации в окружающей среде.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Zholdakova Z.I., Sinitsyna O.O., Mamonov P.A., Lebedev-Sharlevich Ya.I., Pechnikova I.A. Совершенствование требований к контролю за применением хлорсодержащих средств обеззараживания воды // Здоровье населения и среда обитания. 2019. № 12 (321). С. 30–35. doi: 10.35627/2219-5238/2019-321-12-30-35
- Schinasi L, Leon ME. Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2014;11(4):4449–4527. doi: 10.3390/ijerph110404449
- Sameshima K, Kobae H, Fofana D, Yoshidome K, Nishi J, Miyata K. Effects of pure 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on cultured rat embryos. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2004;44(2):93–96. doi: 10.1111/j.1741-4520.2004.00014.x
- Singla S, Malvia S, Bairwa RP, Asif M, Goyal S. A rare case 2,4-Dichlorophenoxyacetic acid (2, 4-D) poisoning. *Int J Contemp Pediatr*. 2017;4(4):1532–1533. doi: 10.18203/2349-3291.ijcp20172701
- Venkov P, Topashka-Ancheva M, Georgieva M, Alexieva V, Karanov E. Genotoxic effect of substituted phenoxyacetic acids. *Arch Toxicol*. 2000;74(9):560–566. doi: 10.1007/s002040000147
- Bongiovanni B, Ferri A, Brusco A, et al. Adverse effects of 2,4-dichlorophenoxyacetic acid on rat cerebellar granule cell cultures were attenuated by amphetamine. *Neurotox Res*. 2011;19(4):544–555. doi: 10.1007/s12640-010-9188-9
- Harris SA, Villeneuve PJ, Crawley CD, et al. National study of exposure to pesticides among professional applicators: An investigation based on urinary biomarkers. *J Agric Food Chem*. 2010;58(18):10253–10261. doi: 10.1021/jf101209g
- Красиков С.И., Боев М.В. Влияние воды, содержащей органические соединения, на развитие инсулинорезистентности в модельном эксперименте // Анализ риска здоровью – 2020: Материалы X Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Под редакцией А.Ю. Поповой, Н.В. Зайцевой. Том 2. Пермь: Пермский национальный исследовательский политехнический университет, 2020. С. 450–455.
- Krasikov SI, Boev MV. [Impact of water containing organic compounds on the development of insulin resistance in a model experiment.] In: Popova AYU, Zaitseva NV, eds. *Health Risk Analysis – 2020 together with the International Meeting on Environment and Health RISE-2020 and Round Table on Food Safety: Proceedings of the Tenth All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation, Perm, May 13–15, 2020*. Perm: Perm National Research Polytechnic University Publ.; 2020;2:450–455. (In Russ.)
- Yilmaz B, Terekci H, Sandal S, Kelestimur F. Endocrine disrupting chemicals: Exposure, effects on human health, mechanism of action, models for testing and strategies for prevention. *Rev Endocr Metab Disord*. 2020;21(1):127–147. doi: 10.1007/s11154-019-09521-z
- Lee DH, Steffes MW, Sjödin A, Jones RS, Needham LL, Jacobs DR Jr. Low dose organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls predict obesity, dyslipidemia, and insulin resistance among people free of diabetes. *PLoS ONE*. 2011;6(1):e15977. doi: 10.1371/journal.pone.0015977
- Mostafalou S, Abdollahi M. Pesticides: An update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol*. 2017;91(2):549–599. doi: 10.1007/s00204-016-1849-x
- Toz H, Değer Y. The effect of chitosan on the erythrocyte antioxidant potential of lead toxicity-induced rats. *Biol Trace Elem Res*. 2018;184(1):114–118. doi: 10.1007/s12011-017-1164-2
- Robin MA, Sauvage I, Grandperret T, Descatoire V, Pessayre D, Fromenty B. Ethanol increases mitochondrial cytochrome P450 2E1 in mouse liver and rat hepatocytes. *FEBS Lett*. 2005;579(30):6895–6902. doi: 10.1016/j.febslet.2005.11.029
- 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. *Toxicol Mech Methods*. 2013;23(6):449–458. doi: 10.3109/15376516.2013.780275
- Dongiovanni P, Fracanzani AL, Fargion S, Valenti L. Iron in fatty liver and in the metabolic syndrome: A promising therapeutic target. *J Hepatol*. 2011;55(4):920–932. doi: 10.1016/j.jhep.2011.05.008
- Green A, Basile R, Rumberger JM. Transferrin and iron induce insulin resistance of glucose transport in adipocytes. *Metabolism*. 2006;55(8):1042–1045. doi: 10.1016/j.metabol.2006.03.015
- Kim KH, Kabir E, Jahan SA. Exposure to pesticides and the associated human health effects. *Sci Total Environ*. 2017;575:525–535. doi: 10.1016/j.scitotenv.2016.09.009
- Bukowska B, Kowalska S. The presence and toxicity of phenol derivatives – Their effect on human erythrocytes. *Curr Top Biophys*. 2003;27(1–2):43–51.
- Schreinemachers DM. Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: A cross-sectional study of NHANES III data, 1988–1994. *Environ Health*. 2010;9:11. doi: 10.1186/1476-069X-9-11
- Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: Perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014;383(9922):1068–1083. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62154-6
- Kleinert M, Clemmensen C, Hofmann SM, et al. Animal models of obesity and diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(3):140–162. doi: 10.1038/nrendo.2017.161
- Yaribeygi H, Farrokhi FR, Butler AE, Sahebkar A. Insulin resistance: Review of the underlying molecular

<https://doi.org/10.35627/2219-5238/2023-32-7-34-39>
Original Research Article

- mechanisms. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8152-8161. doi: 10.1002/jcp.27603
23. Blüher M. Obesity: Global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8
24. Zhang R, Hou T, Cheng H, Wang X. NDUFB1 protects against obesity and insulin resistance by enhancing mitochondrial metabolism. *FASEB J.* 2019;33(12):13310-13322. doi: 10.1096/fj.201901117RR
25. Berthoud HR, Morrison CD, Münzberg H. The obesity epidemic in the face of homeostatic body weight regulation: What went wrong and how can it be fixed? *Physiol Behav.* 2020;222:112959. doi: 10.1016/j.physbeh.2020.112959

Сведения об авторах:

Карманова Дарья Сергеевна – к.м.н., доцент кафедры химии; e-mail: k_chemistry@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9456>.

Боева Татьяна Валерьевна – аспирант кафедры общей гигиены; e-mail: k_chemistry@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-0202>.

✉ **Кряжев** Дмитрий Александрович – к.м.н., доцент кафедры общей и коммунальной гигиены; e-mail: kryazhev.87@inbox.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4592-3848>.

Боев Виктор Михайлович – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, заслуженный работник высшей школы РФ, заведующий кафедрой общей и коммунальной гигиены; e-mail: k_com.gig@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-1149>.

Борщук Евгений Леонидович – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общественного здоровья и здравоохранения № 1; e-mail: be@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-5908>.

Информация о вкладе авторов: изучение концепции и дизайна: *Боев В.М., Борщук Е.Л., Карманова Д.С.*; сбор данных: *Боева Т.В., Кряжев Д.А., Карманова Д.С.*; анализ и интерпретация результатов: *Кряжев Д.А., Боева Т.В., Карманова Д.С.*; составление и реферирование библиографии: *Боева Т.В., Карманова Д.С.*; черновой вариант подготовки рукописи: *Карманова Д.С., Кряжев Д.А.* Все авторы ознакомились с результатами работы и одобрили окончательный вариант рукописи.

Соблюдение этических стандартов: проведенные процедуры с экспериментальными животными, а также условия содержания соответствовали всем этическим нормам и правилам «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях» (Страсбург, Франция, 1986 год) и лабораторной практики, определенными Минздравом России (приказ Минздрава России от 01.04.2016 № 199н) (заключение локального этического комитета ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России № 291 от 14.02.2022).

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов: соавтор статьи Борщук Е.Л. входит в редакционный совет научно-практического журнала «Здоровье населения и среда обитания», остальные авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья получена: 18.09.23 / Принята к публикации: 10.07.24 / Опубликована: 31.07.24

Author information:

Daria S. **Karmanova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Lecturer, Department of Chemistry; e-mail: k_chemistry@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9278-9456>.

Tatyana V. **Boeva**, Postgraduate, Department of General Hygiene; e-mail: k_chemistry@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5546-0202>.

✉ Dmitrii A. **Kryazhev**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General Hygiene; e-mail: kryazhev.87@inbox.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4592-3848>.

Viktor M. **Boev**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Honored Scientist of the Russian Federation, Honored Worker of the Higher School of the Russian Federation; Head of the Department of General Hygiene; e-mail: k_com.gig@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3684-1149>.

Evgeni L. **Borshchuk**, Dr. Sci. (Med.), Prof.; Head of the Department of Public Health and Healthcare No. 1; e-mail: be@orgma.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3617-5908>.

Author contributions: study conception and design: *Boev V.M., Borshchuk E.L., Karmanova D.S.*; data collection: *Boeva T.V., Kryazhev D.A., Karmanova D.S.*; analysis and interpretation of results: *Kryazhev D.A., Boeva T.V., Karmanova D.S.*; bibliography compilation and referencing: *Boeva T.V., Karmanova D.S.*; draft manuscript preparation: *Karmanova D.S., Kryazhev D.A.* All authors reviewed the results and approved the final version of the manuscript.

Compliance with ethical standards: The procedures performed with experimental animals, as well as the conditions of animal care, complied with all ethical standards and rules of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes” (Strasbourg, France, 1986) and laboratory practices determined by the Ministry of Health of Russia (order of the Ministry of Health of Russia dated 04/01/2016 No. 199n) (conclusion of the local ethical committee of the Orenburg State Medical University of the Russian Ministry of Health No. 291 dated 02/14/2022).

Funding: This research received no external funding.

Conflict of interest: Evgeni L. Borshchuk is a member of the Editorial Council of the scientific and practical journal *Public Health and Life Environment*; other authors have no conflicts of interest to declare.

Received: September 18, 2023 / Accepted: July 10, 2024 / Published: July 31, 2024