

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013.Тиб.17.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**САНИТАРИЯ, ГИГИЕНА ВА КАСБ КАСАЛЛИКЛАРИ
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

ХАМРАКУЛОВА МУҚАДДАСХОН АСКАРОВНА

**ПИРЕТРОИД ГУРУҲИГА МАНСУБ ПЕСТИЦИДЛАРНИНГ
ОРГАНИЗМГА ТАЪСИРИ МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРИНИ
КОРРЕКЦИЯЛАШНИНГ ГИГИЕНИК ЖИХАТЛАРИ ВА
УСЛУБИЙ АСОСЛАРИ**

**14.00.07 – Гигиена
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент шаҳри – 2016 йил

Докторлик диссертацияси автореферати мундарижаси
Оглавление автореферата докторской диссертации
Content of the abstract of doctoral dissertation

Хамракулова Мукаддасхон Аскарловна Пиретроид гуруҳига мансуб пестицидларнинг организмга таъсири метаболик жараёнларини коррекциялашнинг гигиеник жихатлари ва услубий асослари	3
Хамракулова Мукаддасхон Аскарловна Гигиенические аспекты и методические подходы к коррекции метаболических процессов в организме при воздействии пестицидов группы пиретроидов	27
Khamrakulova Mukaddashon Askarovna Hygiene aspects and approaches for correction metabolic processes in the body by exposure to pesticides groups pyrethroids	52
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works	75

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ФАН ДОКТОРИ ИЛМИЙ ДАРАЖАСИНИ БЕРУВЧИ
16.07.2013. Tib.17.03 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**САНИТАРИЯ, ГИГИЕНА ВА КАСБ КАСАЛЛИКЛАРИ
ИЛМИЙ-ТАДҚИҚОТ ИНСТИТУТИ**

ХАМРАКУЛОВА МУҚАДДАСХОН АСКАРОВНА

**ПИРЕТРОИД ГУРУҲИГА МАНСУБ ПЕСТИЦИДЛАРНИНГ
ОРГАНИЗМГА ТАЪСИРИ МЕТАБОЛИК ЖАРАЁНЛАРИНИ
КОРРЕКЦИЯЛАШНИНГ ГИГИЕНИК ЖИХАТЛАРИ ВА
УСЛУБИЙ АСОСЛАРИ**

**14.00.07 - Гигиена
(тиббиёт фанлари)**

ДОКТОРЛИК ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ

Тошкент шаҳри – 2016 йил

Докторлик диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида 30.09.2014/Б2014.5.Тиб378 рақами билан рўйхатга олинган.

Докторлик диссертацияси Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз) Илмий кенгаш веб-саҳифасида (<http://webmail.tma.uz>) «ZiyoNet» таълим ахборот тармоғида (www.ziynet.uz) жойлаш-тирилган.

Илмий маслаҳатчи:	Искандарова Гулноза Тулкиновна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Момоко Тиба тиббиёт фанлари доктори, профессор Фридман Кирилл Борисович тиббиёт фанлари доктори, профессор Пономарева Людмила Александровна тиббиёт фанлари доктори, профессор
Етақчи ташқилот:	Броденбург инновацияни кўллаб-қувватлаш ва ривожлантириш Институти, Штраусберг (Германия)

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги 16.07.2013.Тиб17.03 рақамли илмий кенгашнинг 2016 йил «__» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2. Тел./факс (99871) 150-78-25, email: tta 2005@mail.ru).

Докторлик диссертацияси билан Тошкент тиббиёт академиясининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (__ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Фаробий кўчаси, 2. Тел./факс (99871) 150-78-25).

Диссертация автореферати 2016 йил «__» _____ куни тарқатилди.
(2016 йил _____ даги __ рақамли реестр баённомаси).

Г. И. Шайхова

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий
кенгаш раиси, т.ф.д., профессор

Н. Ж. Эрматов

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий
кенгаш илмий котиби, т.ф.д., доцент

Ш. С. Бахритдинов

Фан доктори илмий даражасини берувчи илмий кенгаш
қошидаги илмий семинар раиси т.ф.д., профессор

КИРИШ (Докторлик диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳондаги ишлов-чи аҳолининг $\frac{1}{3}$ қисмини қишлоқ хўжалиги ходимлари ташкил этади. Европа мамлакатлари аҳолисининг ўртача 10-12%, Латин Америкаси, Яқин Шарқ ва МДХ давлатлари аҳолисининг эса 20-30% қишлоқ хўжалиги хизматчилари ҳисобланади. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунёда ҳар йили пестицидларнинг зарарли оқибатлари туфайли 500 мингдан 2 миллион нафаргача одамлар азият чекса, уларнинг 10дан 40 минг нафаригача ўлим ҳолати билан яқунланиши қайд этилган. Бутун дунёдаги қишлоқ хўжалигида ҳосилдорликни ошириш мақсадида пестицидлар ишлатилганида хизматчилар соғлиғини сақлаш муаммоси нафақат одам экологияси, балки соғлиқни сақлаш тизими ходимларининг ҳам асосий муаммоларидан бири ҳисобланади. Заҳарланиш ҳолатлари ривожланаётган мамлакатларда қайд этилиб, пестицидлардан фойдаланиш кўникмаларига ва улар заҳарланишга олиб келиши тўғрисида маълумотга эга бўлмаган қишлоқ хўжалиги ишчилари орасида учраган. Даврий равишда пестицидлардан фойдаланганда, заҳарланиш 1дан 1000 нафаргача ҳолатларда учраганлиги аниқланди.

Ўзбекистон қишлоқ хўжалигида ўсимликларни касалликлар ва зараркунандалардан ҳимояловчи кимёвий воситалар-пестицидлар, асосан йилнинг иссиқ (июнь-август) даврида ишлатилади, шунинг учун иссиқ ҳаво шароитида кимёвий моддаларни ишлатишда одам учун хавfli бўлмаган шарт-шароитларни ишлаб чиқиш зарур. Бугунги кунда кенг қўлланиладиган пестицидлар, яъни децис, каратэ, циперметриннинг биологик таъсир механизми хусусиятларини ўрганиш бўйича тадқиқотлар тугалланмаган. Мазкур пестицидлар билан юқори ҳароратли ҳаво муҳитида заҳарланишнинг патогенетик профилактикаси, даволаш ва эрта ташхислаш усуллари ишлаб чиқилмаган. Юқори ҳарорат ва пестицидларнинг биргаликда организмга таъсир ўтказиши бўйича мажмуавий биокимёвий тадқиқотлар ўтказиш мазкур шароитларда патогенетик профилактика, интоксикацияни даволаш ва организмнинг адаптация-мослашиш жараёнлари тезлашишини баҳолаш заруратини тақозо этади, шунингдек, пестицидлар учун қўлланиладиган руҳсат этилган меъёр (РЭМ)га тузатиш ва коэффицентлар ишлаб чиқишга имкон беради. Пестицидлардан заҳарланишнинг патогенетик асосланган профилактика ва даволаш тадбирларини ишлаб чиқиш нафақат тиббий, балки ижтимоий аҳамиятга эгадир.

Мазкур диссертация тадқиқоти Ўзбекистон Республикаси аҳолисининг санитария-эпидемиологик осойишталигини таъминлаш мақсадида қабул қилинган «Атмосфера ҳавосини муҳофаза қилиш», «Фуқаролар соғлиғини сақлаш», «Озиқ-овқат маҳсулотларининг сифати ва хавфсизлиги тўғрисида», «Аҳолининг санитария-эпидемиологик осойишталиги тўғрисида»ги қонунлар ҳамда тегишли меъёрий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни маълум даражада амалга оширишга хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур диссертация республика фан ва технологиялари ривожланишининг 6-сонли «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ ДИТД-6-9 «Одам касалликлари профилактикаси, ташхиси, даволаш ва реабилитациясининг янги технологияларини ишлаб чиқиш» доирасига мос равишда бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи.

Пиретроид гуруҳига мансуб пестицидларнинг қўлланилиши натижасида организмда юз берадиган метаболик жараёнларни коррекциялашнинг гигиеник жиҳатлари ва услубий асосларини яратиш юзасидан илмий тадқиқотлар дунёдаги етакчи мамлакатларнинг илмий марказлари ва университетларида, жумладан, Colorado State University, University of Rochester Medical Center, University of California, Harvard University, Sinai Medical Center, Department of Environment and Health, Rollins School of Public Health at Emory University (АҚШ), University of Edinburgh (Англия), University of Pavia (Италия), University of Murcia (Испания), Pukong National University (Корея), Punjab Agricultural University (Ҳиндистон), Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Россия Федерацияси), Research institute of sanitation, hygiene and occupational diseases, Institute of the Chemistry of Plant Substances (Ўзбекистон)ларда кенг камровли илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда.

Пестицид пиретроидлардан одам организми захарланишини камайтириш ва қишлоқ хўжалигида юқори ҳосилдорликни таъминлаш самарадорлигини ошириш юзасидан олиб борилган илмий тадқиқотлар натижасида кейинги йилларда жаҳонда қатор илмий натижалар олинган, жумладан: пестицидлар таъсирида келиб чиқувчи ўткир ва сурункали захарланишларни камайтиришнинг замонавий усуллари аниқланган (University of Murcia); улардан 250тасининг фойдаланишга хавфсизлиги исботланган (Colorado State University, University of Rochester Medical Center, University of California, Harvard University, Sinai Medical Center, Department of Environment and Health, Rollins School of Public Health at Emory University (АҚШ)); пестицидларнинг инсон организмга таъсири, қатор аъзоларидаги метаболик жараёнлар ўзгаришини аниқлашнинг замонавий усуллари ишлаб чиқилган (Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Россия)); одамлар пиретроидлар (дельтаметрин, фенвалерат, циперметрин) билан ўткир захарланишининг асаб тизими, ошқозон-ичак тизими ва жигар хужайраларига таъсирининг клиник белгилари (573та ҳолат) аниқланган (Pukong National University, Punjab Agricultural University).

Дунёда пиретроид гуруҳига мансуб пестицидлардан фойдаланишда қуйидаги устувор йўналишларда илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда: жумладан, пестицидларни қишлоқ хўжалигида қўллашнинг оптимал меъёрий миқдорини ишлаб чиқиш; пестициднинг одам организмга таъсир этиш механизмини иссиқ микроиклим шароитида такомиллаштириш; метаболик жараёнларни коррекциялаш тартибини иссиқ иқлим шароитида ишлаб

чиқиш; қишлоқ хўжалиги ходимлари, шунингдек, беморларнинг ҳаёт сифатини оширишда илмий асосланган ташхислаш, профилактика ва патогенетик даволаш чора-тадбирларига услубий ёндошувни эътиборга олган ҳолда такомиллаштириш заруриятлидир.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг қишлоқ хўжалиги ривожланган мамлакатларида пестицидларнинг одам организмига таъсирини ўрганиш бўйича кўпгина тадқиқотлар олиб борилган (Yu S., Tang S., Mayer G., 2015; Laborde A., Tomasina F., Bianchi F. ва бошқалар, 2015). Маълумки, юқори ҳарорат пестицидларнинг захарлаш жараёнини тезлаштиради (Guerrero-Bosagna C., Jensen P., 2015; Lima M., Cardoso D., Soares A. ва бошқалар, 2015), юқори ҳарорат таъсирида жониворларнинг захарга бўлган таъсирчанлиги ортади. Пестицидлар таъсири модда алмашинуви жараёнлари бузилади, жисмоний ҳаракатлар билан биргаликда эса захарланиш янада оғирроқ кечади (Ismail, A. Rohlman D., Abdel Rasoul G., 2010; Хамитова Р. Я., Мирсаитова Г. Т., 2014). Атроф-муҳитнинг юқори ҳарорат шароитига мослашиши кам ўрганилган хужайра метаболизми жараёнларини таҳлил қилиш имконини беради (Al Zadjali S., Morse S., Chenoweth J. ва бошқалар, 2015; Del Prado-Lu J., 2015; Ракитский В. Н., 2001).

Юқори ҳарорат таъсир этиши турли аъзо ва тизимларнинг функционал имкониятларини белгилаб берувчи омиллардан бири эканлигини (Hodgson E., 2007; Камолов З.С., Асқаров Т.А., 2004; Тутунжан А.А., Алимбабаева Н.Т., Мирхамидов П. ва бошқалар, 2006) инсон организмнинг ноқулай омиллар таъсирига чидамлилиги, унинг меҳнатга бўлган лаёқати ва умуман саломатлик ҳолатини ҳисобга оладиган бўлсак, бундай шароитларда пестицидларнинг таъсири натижасида метаболит жараёнларнинг бузилиши механизмларини ўрганиш ва патогенетик даво усулларини ишлаб чиқиш, - бу Ўзбекистон қишлоқ хўжалигида банд бўлган ишчиларнинг меҳнат гигиенасида ва пестицидларнинг атроф-муҳити омили сифатидаги аҳамиятини баҳолашдаги муҳим янги босқичдир (Турсунов Э. А., Дўстматов А. Т., Муротов О. У. ва бошқалар, 2006; Тўхтаев К. Р., Тулеметов С. К., Зокирова Н. Б. ва бошқ., 2011).

Одам организмига турли кимёвий ва физикавий омиллар ва пестицидлар таъсир қилиши натижасида организмда рўй берадиган жараёнларга таъсир этиш усуллари тўлиқ ўрганилмаган, биокимёвий жараёнларнинг бузилишларини даволаш ва олдини олиш мақсадида самарали патогенетик усуллар деярли маълум эмас. Бундан ташқари, мамлакатимизда олиб борилган тадқиқотларда бизнинг ҳудудимиздаги каби юқори ҳарорат шароитида пестицидларнинг одам организмига таъсири ҳали ўрганилмаган.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилаётган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Тадқиқот Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институтида П-14.3.11 «Пиретроид гуруҳидаги пестицидларнинг таъсири остида метаболит жараёнлар бузилиши механизмини ўрганиш: захарланишнинг дезактивацияси, патогенетик профилактика, даволаш, интоксикацияни эрта ташхислаш усулларини ишлаб чиқиш» ва А-9-010

«Мўтадил ва юқори ҳароратли ҳаво муҳиtida Ўзбекистон қишлоқ хўжалигида ишлатиладиган кимёвий моддалар билан ўткир ва сурункали захарланишнинг эрта ташхиси, даволаш ва патогенетик профилактикасини ишлаб чиқиш» мавзусидаги илмий-тадқиқот режалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади пиретроидлар гуруҳига мансуб пестицидларни оптимал ва юқори ҳаво ҳароратида организмга таъсирини аниқлаш, патогенетик даво усулларни ишлаб чиқиш ҳамда захарланишни эрта ташхислаш, даволашда биологик фаол моддаларни қўллаш ва юқори ҳаво ҳарорати шароитида пестицидларни қўлланишида гигиеник меъёрларни ўзгартириш бўйича тегишли таклифларни ишлаб чиқишдан иборат.

Белгиланган мақсадга эришиш учун қуйидаги **тадқиқот вазифалари** қўйилган:

иш жойларда асосий захарли кимёвий ва физик омилларнинг захарлилик миқдор даражасига баҳо бериш ва ҳаво ҳарорати юқори бўлганида пестицидлар билан ишловчиларнинг саломатлик ҳолатини баҳолаш;

йилнинг иссиқ фаслида пестицидлар билан ишловчиларнинг организмида функционал ўзгариш ва бузилишларни аниқлаш;

ҳавонинг мўтадил ва юқори ҳароратида тажриба жониворларида пиретроидлар - децис, каратэ, циперметринларнинг захарлилик даражасини аниқлаш;

тажриба жониворларида ҳавонинг меъёрий ва юқори ҳароратида бир мартаба ва қайталаб пиретроид пестицидларни ошқозонга сублетал ($3/4$ ЛД₅₀) ва захарли ($1/20$ ЛД₅₀) дозаларда юборилганида уларнинг тўқималар ва субхужайраларда баъзи биокимёвий жараёнлар: углевод-энергетик, оксил ва нуклеин кислота алмашинувини жигар, ингичка ичак шиллик пардаси ва қон (жониворларнинг асосий гуруҳи) фракциясида аниқлаш;

тажриба асосида организмга пиретроидларнинг таъсирини илк даврида ташхислаш учун диагностик тестларни топиш, ҳамда юқори ҳаво ҳарорати муҳиtida пестицидларнинг қўлланишига рухсат этилган меъёрий миқдорига зарурий тузатилишлар киритишни аниқлаш;

пиретроид - пестицидлар таъсида келиб чиқувчи метаболик ўзгаришлар ва интоксикацияни организмга тиббиётда ишлатиладиган биологик фаол моддалар юбориш шаклидаги ўзига хос махсус профилактика ва метаболик жараёнларни коррекциялаш йўли билан даволаш усуллари ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида 3 хил турдаги пиретроид-пестицидлар танланган, ишлаб чиқаришда бевосита пестицидлар билан алоқада бўлган 117 нафар шахслар, ўрганилаётган моддалар билан захарланган 104 нафар беморлар ва 1120 та тажриба остидаги оқ каламушлар ва патогенетик коррекцияда қўлланилган биологик фаол моддалар олинган.

Тадқиқотнинг предмети пиретроид-пестицидларнинг токсик хоссаларини хусусиятлари ва юқори ҳаво ҳароратида пестицидлар таъсирининг ҳайвон органлари, қон ва қон зардобидаги биокимёвий ўзгаришлари.

Тадқиқотнинг усуллари. Илмий изланишларни бажаришда тиббиёт

соҳасида қабул қилинган санитария-гигиеник, токсикологик, биокимёвий, статистика усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

юқори ҳарорат ва пестицид-пиретроидларнинг биргаликдаги таъсирида молекуляр, хужайра, субхужайра, тўқима ва аъзоларда, жигар ва ингичка ичак органоидларидаги биологик жараёнлар бузилиши механизми аниқланган;

юқори ҳарорат ва пестицид-пиретроидларнинг биргаликда таъсир қилиш механизмининг ўзаро боғлиқлиги туфайли организмда метаболик жараёнлар ўзгаришининг пестицидлар турига ва иқлим омилларига боғлиқлик даражаси исботланган;

биокимёвий тестлар мажмуасини қўллаш натижасида биринчи марта пестицидларнинг пиретроид гуруҳи ва юқори ҳаво ҳарорати таъсирида метаболик силжишларнинг ўзаро алоқадорлиги ва боғлиқлиги, кечаётган жараёнларнинг тезлашиши ва жадаллашуви аниқланган;

пестицид моддаларнинг зарарсизлантирилиши, патогенетик профилактикаси ва метаболик жараёнларни тартибга солиш ёрдамида даволаш усуллари исботлаб берилган;

юқори ҳаво ҳарорати туфайли пестицидларнинг организмга таъсирини эрта ташхислашнинг янги усуллари ишлаб чиқилган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари. Пестицидлар билан заҳарланишни эрта аниқлаш учун биокимёвий кўрсаткичлар ва тестлар ҳамда патогенетик бузилишлар механизмларини ҳисобга олган ҳолда, метаболик жараёнларни коррекциялашга қаратилган таклифлар ишлаб чиқилди;

пиретроид гуруҳига мансуб пестицидлар билан заҳарланишда биологик-фаол моддалар (олдин синовдан ўтган) мажмуаси билан қўшимча даволаш тавсия этилган;

ушбу тавсиялар пестицидлар билан ишловчилар саломатлигини яхшилади, уларнинг адаптацион механизмини уйғунлаштирди ва организмнинг муҳофаза-мослашиш реакциясини оширди, пестицид-пиретроидлар билан ишлаганда содир бўладиган сурункали заҳарланиш ҳолатларини камайтирди, даволаш самарали бўлишини таъминловчи шарт-шароитлар яратилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги тадқиқотда текширилган ишчилар, беморлар, тажриба ҳайвонларининг миқдори етарли эканлиги, санитария-гигиеник, токсикологик, биокимёвий ва статистик текшириш усуллари ёрдамида ишлов берилганлиги билан асослангани;

тадқиқот натижаларининг халқаро ва маҳаллий тажрибалар билан таққослангани, олинган қонуниятлар ва хулосаларнинг асосланганлиги натижаларнинг ишончлилигини кўрсатади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Ҳайвонлар организмда метаболик ўзгаришлар юзага келишида кимёвий ва физик омилларнинг ҳаво ҳарорати юқори бўлган шароит билан боғлиқлиги асосланган. Илк бор пиретроид пестицидлар ва юқори ҳарорат таъсири туфайли молекулалар, хужайра, субхужайра, ҳамда тўқималарда содир

бўладиган биологик жараёнлар механизми ўрганилган. Жигар ва ингичка ичак тўқималари органоидларида юз берадиган ўзгаришлар аниқланган.

Диссертация тадқиқотининг амалий аҳамияти пиретроид пестицидларнинг жигар ва ингичка ичак органоидларига таъсири натижасида юзага келадиган захарланишнинг ривожланиш даражасини аниқлашда баъзи биокимёвий кўрсаткичлардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ эканлиги илмий асосланган. Организмга адоптогенлар ва бошқа биологик фаол кўшимчаларни киритиш йўли билан метаболик жараёнларни коррекциялаш ва сурункали захарланишда даволаш вақтини камайтириш мумкинлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Пиретроид пестицидлардан захарланишнинг олдини олишга қаратилган чоратадбирларнинг натижалари тиббиёт амалиётига, жумладан, Республика давлат санитария-эпидемиология назорати маркази тизимида, Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институти клиникасининг амалиётига татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2016 йил 13 январдаги 8Н-3/36-сон маълумотномаси). Олинган натижаларнинг жорий қилиниши пестицидлардан сурункали захарланган касб касалларининг меҳнат қобилиятини йўқотиш даражаси 10-20%га камайишига ва ўз навбатида II гуруҳ ногиронлигидан III гуруҳга ўтказилиш имконини яратган;

пиретроид гуруҳига мансуб пестицидларнинг организмга таъсирини баҳолаш ва камайтиришга йўналтирилган илмий натижалар бешта услубий қўлланма асосида соғлиқни сақлаш амалиётида, жумладан, Республика давлат санитария-эпидемиология назорати маркази тизимида, Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий-тадқиқот институти клиникасининг амалиётида татбиқ этилган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 13.01.2016 йилдаги 8Н-3/36-сонли маълумотномаси). Олинган натижаларнинг жорий қилиниши ҳар бир беморнинг шифохонадаги ўрин кунини 20%га ва меҳнатга яроқсизлик муддатини 25%га қисқартириш имконини берган («Пиретроид гуруҳидаги пестицидлар билан ишловчи шахсларда захарланишнинг илк белгиларини аниқлаш учун даврий тиббий кўрикда биокимёвий текширув усуллардан фойдаланиш», « α -кетоглутар кислота билан тўқима циклик аминокислоталарни переаминлашни аниқлаш усули ёрдамида пиретроид гуруҳи пестицидларидан захарланишни ташхислаш», «Децис пестициди билан захарланишнинг илк белгиларини аниқлаш учун метаболик жараёнлардаги биоэнергетик ўзгаришларни аниқлаш усулларини қўллаш», «Циперфос пестициди билан захарланганда биокимёвий жараёнларнинг кечиш хусусиятлари, биологик фаол моддалар билан даволаш ва олдини олиш усулларини асослаш», «Организмга пиретроид пестицидларнинг (циперфос, циперметрин, цигалотрин ва суми-альфа) таъсир механизми, наъматак меваси қайнатмаси, липой кислота ва пиридоксинни қўллаш ёрдамида даволаш ва профилактика усуллари»).

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Тадқиқот натижалари 19 та илмий-амалий анжуманларда, жумладан, 3 та халқаро анжуманларда: «Технологик узатиш ва инновация анжумани» (Прага, 2012), «Ишчилар

саломатлиги» (Донецк, 2011), «Тиббиётнинг долзарб муаммолари» (Баку, 2013) ва 16 та республика анжуманларида: «Атроф-муҳитни муҳофаза қилиш ва инсон саломатлиги» (Тошкент, 2003), «Атроф-муҳитни муҳофаза қилиш, экологик хавфсизликни таъминлаш ва аҳоли саломатлигини сақлаш муаммолари» (Тошкент, 2004), «Гигиена, санитария ва экологиянинг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2004), «Аҳоли соғлигини сақлашнинг гигиеник жиҳати» (Тошкент, 2005), «Атроф-муҳитни муҳофаза қилиш масалалари ва экологик хавфсизликни таъминлаш» (Тошкент, 2005), «Мактаб ёшидаги болаларнинг саломатлигини сақлаш муаммолари» (Тошкент, 2005), «Атроф-муҳит ва инсон саломатлик ҳолатининг мониторинги» (Тошкент, 2006), «Мониторинг тизимини мукамаллаштириш ва атроф-муҳит антропоген ифлосланишида комплекс баҳолаш» (Тошкент, 2007), «Гигиена, экология ва инсон саломатлигининг долзарб муаммолари» (Фарғона, 2007), «Ўзбекистонда тиббий экологик муаммоларнинг назарий асослари ва унинг амалий ечимининг йўллари» (Тошкент, 2009), «Ҳозирги даврда инсон саломатлигини сақлашнинг гигиеник муаммолари ва уларни ечиш йўллари» (Тошкент, 2010), «Гигиенистлар, санитария врачлари, эпидемиологлар ва инфекционистларнинг VIII ва IX съезд»ларида (Тошкент, 2005, 2010), «Ўзбекистонда гигиена фани ва санитария-эпидемиология хиз-матининг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2011), «Ўзбекистонда гигиенанинг долзарб муаммолари» (Тошкент, 2012) мавзусидаги халқаро илмий-амалий анжуманларда маъруза қилинган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 44та илмий иш, жумладан, миллий журналларда 13та ва халқаро журналларда 5та илмий мақола, шунингдек, илмий анжуманларда 26та маърузалар ва тезислар нашр этилган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация кириш, 6 та боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати, 194 саҳифадан иборат матн, 14та расм, 35та жадвал ва 5та иловадан иборат.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари ҳамда объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг назарий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш, нашр этилган ишлар ва диссертация тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Биринчи боб «**Пестицидларни қўллашда асосий гигиеник ва санитар-токсикологик мезонлари**»да Ўзбекистоннинг иқлим-географик шароитида пестицидлар ишлатилиши; иссиқ иқлим шароити ва пестицидлар одамнинг ҳис қилиш қобилияти ва саломатлик ҳолатига кўрсатадиган таъсир; баъзи пиретроид гуруҳи пестицидларининг физикавий-кимёвий хусусиятлари ва

заҳарлилик даражасининг ўзига хослиги, антидот даволаш усулларини аниқлашда қўлланиладиган қатор адабиётлар маълумотлари кўриб чиқилди, ҳозирги кундаги қўлланиладиган пестицидларнинг афзалликлари ва камчиликлари таҳлил қилинди.

Иккинчи боб «Тадқиқотнинг материал ва усуллари»да учта асосий йўналишлар кўрсатилган: пестицидлар билан ишловчи хизматчиларнинг меҳнат шароитлари ва саломатлик ҳолатини ўрганиш; юқори ва оптимал ҳароратларда пиретроид гуруҳига кирувчи пестицидлар (децис, каратэ, циперметрин) нинг оқ каламушлар организмга таъсири механизми ўрганилган; пестицидлар билан сурункали заҳарланган беморларнинг клиник белгилари ўрганилган.

Ғўзага пиретроид гуруҳи пестицидлари: циперметрин, децис, каратэ ва циперфос билан кимёвий ишлов беришда Фарғона вилояти Тошлоқ туманидаги ширкат ва фермер хўжаликларида йилнинг энг иссиқ кунларида (июль-август) меҳнатнинг гигиеник шароитлари ўрганилди.

Пестицидлар қўлланилишида меҳнат шароитини тавсифлаш учун кимёвий ва физик воситалар, стандарт услублар қўлланилган: “Цвет-5” маркали газли хроматограф ёрдамида иш майдони ҳавосининг пестицидлар билан ифлосланиш даражасини, шунингдек ГОСТ 7057-73га мувофиқ ҳарорат, нисбий намлик, ҳаво ҳаракатининг тезлигини аниқлаш шулар жумласидандир.

Пестицидлар билан ишлайдиган ишчиларнинг саломатлик ҳолати 117 нафар ишчида ва 26 нафар назорат гуруҳидаги одамларда сўров усули, тиббий кўрик ва артериал қон босими кўрсаткичларини ўлчаш билан аниқланган; қонда углевод-қувват алмашинувининг баъзи биокимёвий кўрсаткичлари (глюкоза, пирозум ва сут кислоталари, СДГ, МДГ, ГДГ) оммавий тавсия этилган тадқиқот усуллари билан (Кривченкова Р.С., 1971) аниқланган.

Пестицидларнинг заҳарлилик даражасини ва таъсир механизмини аниқлаш учун оптимал ва юқори ҳаво ҳарорати шароитида 1120та эркак оқ каламуш-ларда тажрибалар ўтказилган. Тажриба тадқиқотларидан мақсад республика миқёсида қишлоқ хўжалигидаги энг кўп қўлланиладиган пиретроид гуруҳига оид пестицидлар (децис, каратэ, циперметрин)нинг заҳарлилиги ва таъсир қилиш механизмини ўрганишдан иборат. Илмий ишнинг тажриба қисми икки хил ҳарорат шароитида: оптимал ($22,4 \pm 2,1^{\circ}\text{C}$) ва юқори ҳаво ҳарорати шароити ($38,5 \pm 3,3^{\circ}\text{C}$) олиб борилиб, пестицидларнинг таъсири ўрганилди. Заҳарлилик кўрсаткичлари аниқланди ва пиретроидларнинг биокимёвий жараёнларга — углевод-қувват алмашинуви ва жигар тўқималари митохондрияларининг, ингичка ичак ва қонга оптимал ва юқори ҳаво шароитларида кўрсатадиган таъсирининг баҳоланиши ўтказилди. Юқори ҳаво ҳарорати таъсирида дучор қилинувчи хайвонлар гуруҳи олдиндан 15 кун мобайнида юқори ҳаво ҳароратига мослаштирилган. Тажриба остида бўлган хайвонларнинг кўрсаткичлари назоратдаги хайвонларники билан таққосланди. Назорат остида бўлган жониворлар тажриба остидаги жониворлар билан бир хил шароитда сақланди.

Тажриба остидаги хайвонларга пестицид-пиретроидларнинг сурункали таъсир кўрсатиши сублетал ($3/4$ ЛД₅₀) ва захарли ($1/20$ ЛД₅₀) дозаларни юбориш йўли билан ўрганилди. Сурункали таъсир кўрсатиш учун тажриба остидаги хайвонлар ошқозонига ҳар куни 60-120 кун мобайнида пестицид-пиретроидлар эмульсияси оптимал ва ҳавонинг юқори ҳарорати шароитида юбориб турилди. Тажрибадан ўтган каламушлар калласи олиниб, жигари ва ингичка ичаклари зудлик билан текширувларга тайёрланди.

Тадқиқотлар совуқ ҳарорат 0-(+4)°С шароитида олиб борилди. Углеводлар алмашинувига баҳо беришда қон, жигар ва ингичка ичакда пирозум ва сут кислоталари, гликоген миқдори аниқланди. Қувват алмашинувига баҳо беришда трикарбон кислоталари цикли субстратининг (сукцинат ва α -кетоглутар кислотаси) оксидлаш ва фосфорлаш жараёнлари, ферментларининг фаоллиги (Содиқов А.У., Ҳамроқулова М.А., Искандарова Г.Т., 1997; Berker J.B., Summerson W.H., 1941; Нореусид ва бошқалар, 1957), учкарбон кислотаси цикли ферментлари фаоллиги - глутаматдегидрогеназа (ГДГ) (Покровский А. А., 1968), малатдегидрогеназа (МДГ) (Содиқов А.У., Ҳамроқулова М.А. ва бошқалар, 2004), сукцинатдегидрогеназа (СДГ) (Содиқов А.У., Ҳамроқулова М.А. ва бошқалар, 2004), нафас олиш занжири ферменти-цитохромоксидаза (ЦХО) (Кривченкова Р. С., 1971), жигар, ингичка ичак шиллик пардаси митохондриясида аниқланди. Жигарнинг чўкма усти суюқлиги ва ингичка ичак гомогенати, ядро фракциясида нуклеин кислотанинг миқдори (ДНК ва РНК) (Спирин А. С., 1958; Трудолобова М. Г., 1977), шунингдек, баъзи аминокислоталарни қайта аминлаш тезлиги аниқланди; умумий оксил миқдори ўрганилди (Покровский А. А., 1969), шунингдек, жигарнинг ҳужайра органоидлари дифференциал центрофугалаш усули билан рН-7,4 муҳитида икки марта ювиш билан ажратиб олинди (Тимофеевская Л. А., Петрова Л. П., 1999).

Пестицидларнинг ўткир таъсирига дучор қилинган хайвонлар организмидаги метаболик жараёнларни коррекциялаш учун баъзи биологик фаол моддалардан фойдаланиш имкониятини баҳолаш мақсадида бир қатор тажрибалар ўтказилди. Жониворларнинг ҳаво ҳарорати юқори бўлган шароитда пестицидлар билан ўткир захарланишида биологик фаол моддалар (БФМ) (кальций пангамат, липой кислота, калий оротат, наъматак мевалари ва ширинмия илдизи қайнатмаси)нинг метаболик жараёнларни тузатувчи таъсири ўрганилди. БФМларнинг самарадорлиги тажрибаларнинг олдинги кўрсаткичлари асосида баҳоланди.

Пестицидлар билан сурункали захарланган беморларнинг саломатлик ҳо-лати 2009-2011 йиллар мобайнида Ўзбекистон Республикаси Санитария, гигиена ва касб касалликлари ИТИ клиникасида ўрганилган. Беморлар ҳолати икки гуруҳда ўрганилди: биринчи гуруҳдаги сурункали захарланган 82 нафар беморлар умумий қабул қилинган муолажалар билан, иккинчи гуруҳдаги 22 нафар беморлар эса қўшимча равишда умумий қабул қилинган муолажаларга БФМ (калий оротат-0,5, липоат кислота-0,5, кальций пангамат -0,05, ширинмия илдизи ва наъматак мевалари қайнатмаси) қўшилган ҳолда мажмуавий равишда даволандилар. Беморлар 14-15 кун мобайнида мунтазам

назорат остида бўлишди, беморлар шифохона (Санитария, гигиена ва касб касалликлари илмий тадқиқот институтининг клиникаси)га келганида ҳамда чиқарилганида лаборатория текширувлари ёрдамида глюкоза даражаси, пирозум ва сут кислоталари микдори, сукцинат-дегидрогеназа (СДГ), малатдегидрогеназа (МДГ), глутамат-дегидрогеназа (ГДГ) ва бошқа ферментларнинг фаоллиги, қон кўрсаткичлари аниқланди. Биокимёвий кўрсаткичларни аниқловчи текширувлар санитария, гигиена ва касб касалликлари ИТИ лабораторияларида олиб борилди.

Олинган натижаларга компьютерда статистика ишловлари бериш функцияси мавжуд бўлган Microsoft Office Excel-2010 дастурий таъминотидан фойдаланган ҳолда ишлов берилди. “М”, “m”, “t” кўрсаткичлари ҳисобланди. Қиёсланаётган кўрсаткичларнинг статистик таққослаш фарқлари Стьюдент ($P < 0,05$) мезони бўйича баҳоланди.

Учинчи боб **«Пахтачиликда қўлланиладиган пестицидлар билан ишловчи ишчиларнинг саломатлик ҳолати ва меҳнат шароитларининг гигиеник тавсифланиши»**да пахтачиликда пестицид-пиретроидлар қўлланилиши билан машғул ишчиларнинг иш шароитлари ва пестицидлар билан ишлайдиган шахслар саломатлик ҳолатининг санитария-гигиеник тавсифномаси бўйича тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Пестицидлар билан ишлайдиган ишчиларнинг меҳнат шароитлари ўрганилганида шу нарса қайд этилдики, ўсимликларга пиретроидларни қўлда сепиш усулидан фойдаланилганида, пиретроидларнинг энг юқори микдори нафас олиш чегарасида (жами $1,54 \pm 0,54$ мг/м³), кимёвий моддаларнинг энг кам микдори ($1,04 \pm 0,24$ мг/м³) эса пахта даласининг ўртасида бўлиши қайд этилди. Барча ҳолларда, яъни қўл ва тракторда пестицидлар сепилганида, нафас олиш зонасида пестицидлар меъёрий микдордан бир неча баробар (қаратэ 3-15 марта, циперметрин 3-12 марта) ошгани аниқланди. Эрталабки соатларда ишчининг нафас олиш чегарасида қаратэ микдори трактор кабинасида - $1,4-3,2$ мг/м³ орасида, бевосита қўллар билан ишлов берилганида - $2,03-4,38$ мг/м³ атрофида, кечки вақтларда қаратэ ва циперметрин ишчи ҳаво зонасида мувофиқ равишда $2,1-3,9$ мг/м³ ва $2,73-5,44$ мг/м³ микдорида бўлди.

Йилнинг иссиқ кунларида пахта далаларида об-ҳаво шароитлари ноқулай бўлган: тракторчи кабинасида ҳаво ҳарорати 27°Сдан 42°Сгача исиб кетган, нисбий намлик – 24дан 64%гача етган; пахта даласи ўртасида кун мобайнида ҳаво ҳарорати 21°Сдан 41°Сгача ўзгариб туради. Кечки соатларда меҳнат қилинганида, ҳаво ҳарорати юқори бўлиб, 34-40°Сга етади. Ҳаво ҳаракатининг пасайиши 0,3-1,2 м/секни ташкил этади. Бундай кўрсаткичлар микромуҳит исишига ҳосдир, бу ҳол эса далада ишловчиларнинг нафас олишини тезлаштиради ҳамда терлашни кучайтиради, булар ўз навбатида нафас олиш йўли аъзоларига ва терига пестицидлар тушишига замин яратади.

Пахтага пестицидлар билан ишлов берувчи (117 нафар киши) ишчи ва механизаторларнинг шикоятда неврологик статус ўзгаришига ҳос белгилар ошган: 23 нафар шахсларда (19,6%) вегетатив асаб тизими қўзғолувчанлиги

бузилишидан далолат берувчи касаллик белгилари аниқланган, текширувда бўлганларнинг 9 нафари (7,7%) дагина астения ҳолати кузатилмаган, фақат вегетатив дисфункция аниқланган. Шуни ҳам қайд этиб ўтиш лозимки, баъзи ишчиларда (14-киши —12%) ўрнатувчи горизонтал нистагм кузатилган.

Асосий шикоятлар овқат хазм қилиш аъзоларидаги бузилишлардан бўлган: кўнгил айниши (11,1%), вақти-вақти билан ўнг қовурға остида оғриқ сезилиши (9,4%), иштаха пасайиши (11,1%) кузатилган. Пестицид билан ишлайдиган шахсларнинг қорин бўшлиғи пайпаслаб текширилганида, 27 нафари (23,1%)нинг жигар соҳасида, 7 киши (6%)нинг эса эпигастрал соҳасида оғриқ аниқланди, 7 кишида жигар катталашуви 1,5-2 сантиметрли ташкил этган. Жигар оғриши ва унинг катталашуви пестицидлар билан узок муддат (10-16 йил ва ундан узок) ишлаган ишчиларда аниқланди.

Пестицидлар билан ишловчи ишчилар ва дори сепувчи механизаторларнинг баъзиларида юрак фаолияти бузилиши, даврий равишда юрак соҳасида оғриқ хуруж қилиши билан характерланади. Текширилган ишчиларнинг 7 нафарида юрак уриш тони пасайганлиги, 3 кишида эса юракнинг юқори қисмида функционал хусусиятга эга нокескин систологик шовқин кузатилди.

Пестицидлар билан ишлайдиган, меҳнат стажи 1 йилдан 10 йилгача бўлган шахслар қон босимини энг юқори ва энг пастки кўрсаткичлари сезиларли пасайган, меҳнат стажи 11 йилдан кўп бўлган шахсларда ўзгаришлар унчалик кўп бўлмаган. Бу ҳолат шундан далолат берадики, кам меҳнат стажига эга бўлган шахсларда томир тонуси пестицидлар таъсирига меҳнат стажига эга бўлган кишиларга нисбатан кўпроқ таъсирчан бўлади. Бунда катта меҳнат стажига эга бўлган кишиларнинг ёши ҳам ўрин тутиши эҳтимолдан холи эмас.

Пиретроид гуруҳига мансуб пестицидлар билан пахтага ишлов бериш пайтида ишчилар қонининг биокимёвий кўрсаткичларида қуйидагилар аниқланди: 53 нафар шахснинг қонида глюкоза миқдори $4,66 \pm 0,13$ ммоль/л ни ташкил этди. Пестицидлар билан ишлаган, 11-15 йиллик меҳнат стажига эга бўлган шахсларнинг қони таркибида пирозум кислота миқдори 169,4% га ошгани қайд этилди, назорат гуруҳига нисбатан ($P < 0,05$); қон зардобидаги сут кислотаси ҳам кўтарилиб, ўртача $2,8 \pm 0,1$ бўлди; айти вақтда назоратдагиларда бу кўрсаткич $2,21 \pm 0,09$ ммоль/л ($p < 0,01$) ни ташкил этди.

Учкарбон кислоталар циклидаги ГДГ, СДГ ва МДГ ферментларининг фаоллиги ўрганилганида, текширилганларнинг 40,2%да (47 киши) ГДГ фаоллиги камайганлиги, атиги 13 тасида (11,1%) ферментлар фаоллиги аҳамиятсиз даражада ошганлиги, қолганларда эса назорат гуруҳидагиларникига яқин бўлгани, қон зардобидаги СДГ фаоллиги 27%гача камайгани, МДГ эса назорат гуруҳидагиларникига нисбатан бир оз ошгани аниқланди.

Олинган маълумотлар асосида шундай хулосага келиш мумкинки, ёз даврида механизаторлар ва бошқа ишчилар пестицидлар билан ишлаганида, улардаги глюкоза катаболизми кучайиши билан ифодаланадиган углевод алмашинувидаги сезиларли бузилишлар ва оксидланиш-қайтарилиш

жараёнини тезлиги пасайиши кузатилди, бунга эса ушбу моддалар учкарбон циклида тўлик қайта ишланмагани туфайли пироузум ва сут кислоталари тўпланиши сабаб бўлган. Етарлича оксидланмаган углевод алмашуви маҳсулотларининг ошиқчалиги ўз навбатида тўқимада метаболлик ацидоз ривожланишига замин яратади, бундай хол эса пестицид-пиретроиднинг захарлаш даражаси ортишига олиб келади.

Тўртинчи боб «**Оптимал ва юқори ҳаво ҳароратида ўрганилаётган пиретроидларнинг захарлилик даражаси ва таъсир механизми**»да турли ҳарорат шароитида ўрганилаётган пестицидларнинг ўткир захарлилиги, шунингдек, пестицидларнинг организмга оптимал ва юқори ҳаво ҳароратида ўткир таъсир кўрсатиши ҳақидаги маълумотлар келтирилган, пиретроидларнинг таъсир қилиш механизми кўриб чиқилган.

Пестицидларнинг ўткир таъсири тажрибада ўрганилиб, 22°C ва 38°C ҳарорат шароитида децис, каратэ, циперметриннинг ўртача ўлдириш дозаси (ЛД₅₀) аниқланди. Ҳаво ҳарорати 22°C ва 38°C бўлганида юқорида қайд этилган пестицидларнинг ўткир захарлилик даражаси - ЛД₅₀ маълумотлари 1-жадвалда кўрсатилган.

Жадвалдан кўриниб турибдики, ўрганилаётган пиретроидларнинг оптимал ҳаво ҳароратида ЛД₅₀ даражаси ҳаво ҳарорати юқори бўлганига нисбатан 2 марта кам бўлган.

1-жадвал

Баъзи пиретроидларнинг меъёрий ва юқори ҳаво ҳарорати шароитидаги ўткир захарлилик даражаси, мг/кг

Пестицид номи	Ўртача ўлим дозаси (ЛД ₅₀), мг/кг			38°C да захарлилик ўзгариши (%)
	Адабиётлар бўйича	Шахсий тадқиқотлар		
		22°C	38°C	
Децис	128,5-138,7	155,0 (128,0÷187,5)	82,5 (53,9÷126,2)	188
Каратэ	144-244	62,5 (53,0÷73,7)	33,5, (24,3÷46,2)	186
Циперметрин	250-300	278,0 (243,8÷316,9)	172,0 (100,6÷294,0)	162

Ўтказилган тажриба шуни тасдиқлайдики, атроф-муҳит ҳароратининг юқори бўлиши пестицидларнинг захарлилик хусусиятларини, шу жумладан децис, каратэ ва циперметринларнинг таъсирини оширади.

Атроф-муҳитнинг юқори ҳаво ҳароратининг пестицидлар таъсирида бўлмаган (назорат гуруҳи) адаптацияланган хайвонлар жигари ва ингичка ичагига таъсири ўрганилганида, митохондриялар функционал ҳолатининг ўзгаришлари нафас олиш занжиридаги электрон ташилиши тормозланишидан дарак беради. Хайвонларнинг жигар ва ингичка ичак шиллик пардалари митохондрияларида нафас олиш тезлиги анча паст эканлиги, овқат ҳазм қилиш ферментларининг фаоллиги пасайиши шуни кўрсатади.

Ҳавонинг юқори ҳароратида хайвонлар организмида йиғилган қувват йўқо-лиши кузатилади, чунки фосфорловчи фаолият (АДФ/О) пасаяди. Сут ва пироузум кислоталари миқдори ошиши, қон таркибида оз миқдорда гликоген камайиши ва учқарбон кислоталар цикли ферментларининг оксидлаш фаолияти тўсилиши кузатилади. Жигар ва ингичка ичак митохондрияларида кислороднинг сингиши пасайиши, бир қаторда дегидрогеназа (ГДГ, СДГ, МДГ) ва нафас олиш ферменти (ЦХО)ларнинг фаоллиги камайиши кузатилди.

Шу тариқа, тажриба остидаги хайвонлар организмида юқори ҳаво ҳарорати таъсирида адаптация тизим бузилиши содир бўлди, бу учқарбон кислоталари цикли ферментларининг жиддий равишда “бўғилиши”, тўқималар нафас олиш интенсивлиги пасайиши ва оксидлаш билан кечадиган фосфорлашда сўниқиш пайдо бўлиши тарзида намоён бўлди. Натижада гликолиз жараёни оксид-ланмаган маҳсулотларининг жигар ва ингичка ичакда йиғилиши содир бўлади. Агар мазкур шароитда организмга яна пестицидлар таъсир этса, унда бу жараёнлардаги ўзгаришлар жиддий тус олади. Бундай тахминлар бизнинг тажрибаларимиз билан тўлиқ тасдиқланган.

Тажрибалар давомида пестицидларнинг таъсир механизми ўрганилганида, каратэ ва бошқа пиретроид (децис, циперметрин)ларнинг ўзига хос таъсири эстеразлар, хусусан, ичак дипептидазаси фаоллигининг сўниши тарзида кузатилди. Ўткир захарланишда ўрганилаётган ичак ферментларининг, айниқса амилазанинг фаоллиги сезиларли даражада камайди. Тадқиқотларнинг дастлабки даврида (24 ва 48 соат) қулай шароитда пиретроидлар таъсир қилганида, жигар ва ингичка ичакда углевод алмашуви бузилиши кузатилди. Биокимёвий жараёнлардаги энг кўп ўзгаришлар жигар тўқималарида кузатилган.

Хайвонларнинг оптимал ҳамда юқори ҳаво ҳарорати шароитида каратэ,децис ва циперметрин билан сурункали захарланишида энзимларнинг фаоллиги ҳам бир мунча камайди, бироқ ҳар хил кўрсаткичларда ўзгаришлар даражаси фарқланиб турди ва энг катта фарқланиш пироузум кислотасига тегишли бўлди. Бу пестицидлар билан ўткир захарланиш ҳолатида овқат ҳазм қилиш тизимининг функционал ҳолатлари турлича муддатларда таъсирланишига боғлиқдир.

Шундай қилиб, текширилган пиретроидлар (децис, каратэ, циперметрин) ичак ферментлари фаолиятида жиддий ўзгаришлар пайдо қилди, улар эса ўз навбатида, овқатнинг асосий қисмлари, яъни биринчи навбатда оқсил ва углеводлар сўрилиши бузилишига олиб келди.

Метереологик қулай ҳамда ҳаво ҳарорати юқори бўлган шароитда инсектицид-пиретроидлар таъсирида жигар ва ингичка ичакнинг шиллик қаватида пироузум ва сут кислотасининг жиддий кўпайиши, гликоген даражасининг эса пасайиши кузатилди. Ингичка ичак шиллик пардасида пироузум ва сут кислотаси миқдори ошиши катаболик жараёнларнинг уйғунлашуви ва учқарбон кислота циклининг алмашинув қувватининг сусайиши туфайлидир. Юқори ҳаво ҳарорати шароитида глюкозанинг

анаэроб йўл билан парчаланиши ва оксидлаш жараёни тормозланиши оптимал шароитдагига нисбатан яққолроқ намоён бўлди.

Меъёрий ва юқори ҳаво ҳарорати шароитида пиретроидларни кўп бор, уч-тўрт ой мобайнида $1/20$ ЛД₅₀ дозада юбориш йўли билан овқат хазм қилиш аъзолари фаолияти ўрганилганида, гликогеннинг камайиши, қонда ва тўқимада пируват ва лактат миқдорининг ошиши кузатилди. Глюкозанинг анаэроб парчаланиши қон ва жигар тўқимасида, ундан кейинги тартибда камайиши ингичка ичакнинг проксимал ва дистал қисмида кузатилди.

Пестицидларнинг сурункали таъсири қувват алмашинувининг бузилишида энг кўп намоён бўлди. Пестицид-пиретроидлар таъсирида жигар ва ингичка ичакнинг шиллиқ пардалари митохондриясида қувват алмашинувининг бузи-лиши аниқланди, бу ҳолат эса оксидланиш ва фосфорланиш жараёнлари бир-биридан узилиб кетишида намоён бўлди. Бунинг сабабларидан бири, оптимал ва, айниқса, юқори ҳаво ҳарорати шароитида пестицидлар таъсирида митохон-дрия мембранаси ўтказувчанлигининг бузилишидир.

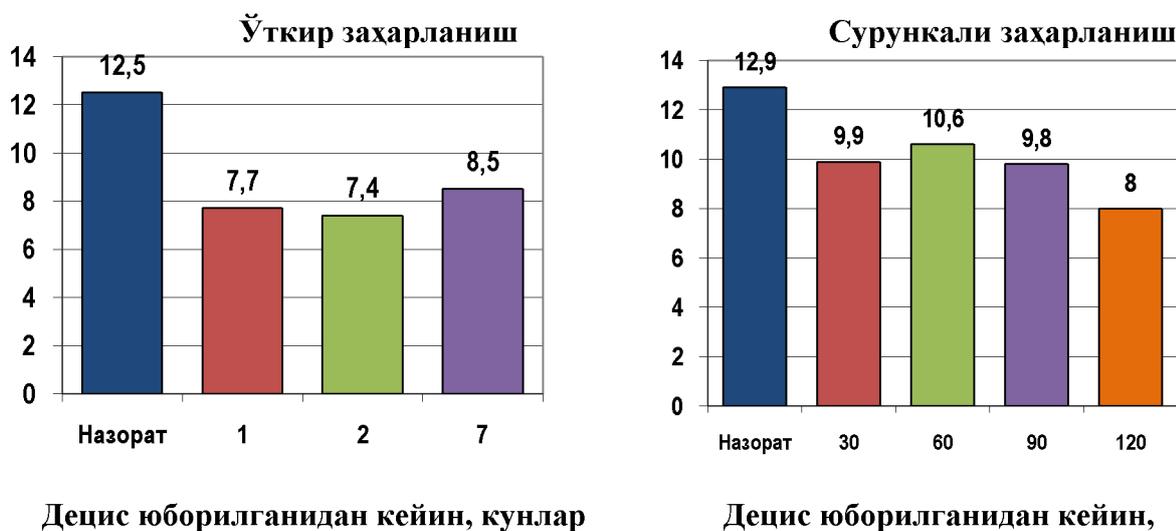
Тахминларга кўра, оксидлаш ва фосфорлаш жараёнлари ажралиб кетган шароитда глюкозанинг оксидлани парчаланиши сусайиши ва анаэроб гликолиз жараёнининг кучайишига қувват захиралари танқислигини тўлдиришга йўналтирилган компенсатор-мослашиш реакцияларининг пасайиши деб қаралиши мумкин.

Децис, каратэ ва циперметрин пестицидлари меъёрий ва ҳаво ҳарорати юқори бўлган шароитда 3-4 ой мобайнида $1/20$ ЛД₅₀ дозада кўп бора таъсир қилдирилганида, гликогеннинг парчаланиши кўпайиши, НАДга итоаткор дегидрогеназ фаоллиги пасайиши, нафас олиш занжирида электронлар ўтказилишининг секинлашуви ҳолатлари кузатилди. Бу маълумотлар шундан далолат берадики, ҳар хил ҳарорат шароитида пиретроидлар билан заҳарланишда жигар ва ингичка ичак шиллиқ пардаси митохондрияларининг зарарланиши кузатилди, улар ўз навбатида биоэнергетик жараёнларнинг бузилиши кўринишида намоён бўлди, мазкур ўзгаришлар юқори ҳаво шароитида пестицидлар таъсир этганида янада яққолроқ ифодаланди.

Пиретроидлар таъсирида биокимёвий ўзгаришларнинг ўхшашлигини ино-батга олган ҳолда, биз децис пестицидининг азот ва нуклеин кислотаси алмашинувига таъсирини ўрганиш мақсадида уни сурункали равишда 7,75 мг/кг дозада юбориш йўли билан аниқладик. Азот алмашинувининг ҳолатини жигарда ва ингичка ичак шиллиқ қавати субхўжайра фракцияларида оксил миқдори ва циклик аминокислота трансaminaзалари фаоллигини аниқлаш йўли билан баҳоладик.

Ҳаво ҳарорати 22°C бўлган шароитда децис таъсирида циклик аминокислота трансaminaзалари (гистидин, тирозин, триптофан ва фенилаланин) фаоллигини аниқлаш шуни кўрсатдики, қайта аминланиш интенсивлиги барча аминокислоталарда ишончли ўзгарди, бироқ бу жараёнлар жигар митохондрияларида янада яққолроқ кузатилди. Булар оксил ва нуклеин кислота синтезига таъсир кўрсатмай қўймади. Бу ҳолат 1-расмда аниқ намоёиш этилган, унда олиб борилган тадқиқот натижалари жигар

хужайраларидан бирининг гомогенат-биомухитидаги оксил миқдори текширувларининг натижалари ифо-даланган.



1-расм. Дециснинг ҳаво ҳарорати 38°C бўлган шароитда жигар хужайралари гомогенатида оксил миқдorigа таъсири, мг%

Препаратни бир бор сублетал ($3/4$ ЛД₅₀) дозада таъсир эттиришда субстратдаги оксил миқдорининг сақланиши 1-2 кунда 59,2-61,6% бўлди, назорат кўрсаткичига нисбатан ($P < 0,01$), 7-кунда эса – 68% ($P < 0,05$)ни ташкил этди.

Пестицидларнинг сурункали 30 кунлик таъсирида гомогенат таркибидаги оксил миқдори назоратдагига нисбатан 76,7%гача, 120 кунда эса 62% ($P < 0,01$) гача пасайди.

Биз томондан жигарнинг субхужайра фракцияларида умумий оксил миқдори камайишига параллел равишда субстратларда нуклеин кислота (ДНК, РНК) яққол камайиши қайд қилинди (2-жадвал).

Тадқиқотнинг 30-кунида оптимал ҳарорат шароитида дециснинг 7,8 мг/кг дозадаги сурункали таъсирида ўрганилаётган субстратларда назоратдагиларга нисбатан нуклеин кислота миқдори ишончли равишда (34,5-37,6%га), 60-кунга келиб ўзгаришларнинг кучайиши (назоратга нисбатан 38,6-48,3% кам) аниқланди. Ҳарорат 38°C бўлган шароитда ўзгаришлар янада чуқурлашган: тажрибанинг 30-куни 34,8-35,9%, 60-куни 38,2-42,6%га назорат кўрсаткичидан кам ($P < 0,05-0,01$) бўлди.

Биз томондан аниқланган ўзгаришлар пиретроид гуруҳидаги пестицидларнинг токсик таъсир механизмларидан бири - нуклеин кислота синтезланиши ва овқат ҳазм қилиш аъзолари хужайраларининг оксил ҳосил қилиш функциясининг бузилиши эканлигини кўрсатдики.

Бир вақтнинг ўзида олиб борилган тадқиқотлар шундан далолат бердики, ДНК ва РНК бошқариш тизимининг асосий элементлари бўлиб, улар организмга децис - пестицид сурункали таъсир қилганидаги оксил синтезланиши-нинг сезгир кўрсаткичи бўлади.

Меъёрий ва юқори ҳаво ҳарорати шароитида кўп бор децис билан захарланишда жигарнинг субхужайраларида нуклеин кислота миқдори, 100 мг/г, $M \pm m$

Кун-лар	Гурух-лар	Хужайра гомогенати		Хужайра ядроси	
		ДНК	РНК	ДНК	РНК
Меъёрий ҳарорат (22°C)					
	Назорат	4,02±0,24	5,40±0,42	3,52±0,31	5,37±0,42
30	Децис	2,51±0,30***	3,85±0,56*	2,27±0,16***	3,57±0,29***
60	Децис	2,47±0,23***	2,79±0,47***	2,33±0,12***	2,98±0,35***
Юқори ҳарорат (38°C)					
	Назорат	3,40±0,24	3,86±0,21	3,33±0,19	3,48±0,16
30	Децис	2,18±0,12***	2,37±0,13***	2,38±0,08***	2,27±0,09***
60	Децис	2,10±0,18***	2,53±0,16***	1,91±0,19***	2,53±0,19***

Изоҳ: * - фарқлар назорат гуруҳи кўрсаткичларига нисбатан аҳамиятли (* - $P < 0,05$, ** - $P < 0,01$, *** - $P < 0,001$)

Шундай қилиб, пиретроид — пестицидлар биологик мембраналар орқали ташиш жараёнларини издан чиқариши, биомембраналарнинг рецепторлик фао-лиятини бузиши, гликолиз ва фосфорловчи оксидланишнинг турли босқичларида субстратлар миқдорини ўзгартириши аниқланди. Оксил ва нуклеин кислота синтезининг асосий босқичини назорат қилувчи ферментлар фаол-лигига ингибирловчи таъсирининг шарофати билан пестицидлар тўқималарда оксил ва нуклеин кислота ўртасидаги боғлиқликни бузади.

Юқори ҳароратда пестицид-пиретроидлар тажриба хайвонлари организми-га янада кўпроқ токсик таъсир кўрсатиб, жиддий биокимёвий ва физиологик бузилишларни келтириб чиқаради. Шу сабабли, пахтачиликда ишлатиладиган пестицидларни гигиеник меъёрлашда уларнинг юқори ҳаво ҳарорати шароитида таъсир қилишининг ўзига хос томонларини инобатга олган ҳолда (тузатувчи коэффициент - 1,48 қўлланган ҳолда) РЭМ ишлаб чиқилди. РЭМ децис учун $0,5 \text{ мг/м}^3$, каратэ ва циперметринлар учун мувофик равишда $0,1$ ва $0,2 \text{ мг/м}^3$ ни ташкил этади.

Пиретроидларнинг юқори ҳаво ҳарорати шароитида захарловчи таъсири ошиши сабабли биз томондан ишлаш ҳудудида децис, каратэ ва циперметринларнинг рухсат этса бўладиган миқдори децис учун - $0,27 \text{ м}^3$, каратэ учун — $0,054 \text{ мг/м}^3$ ва циперметрин учун — $0,12 \text{ мг/м}^3$ гача камайрилиши тавсия этилди.

Бешинчи боб «Пиретроид-пестицидларнинг тажриба асосида таъсир механизмини инобатга олган ҳолда метаболик жараёнлар бузилишини коррекциялаш имкониятини асослаш»да ҳаво ҳарорати оптимал ва юқори бўлган шароитларда тажриба жониворлари организмида пестицид-

пиретроидлар юзага келтирадиган метаболик бузилишларини тажриба ёрдамида коррекциялаш мақсадида биологик фаол моддалар (БФМ) мажмуини қўллаш имконияти асосланади.

Пестицид-пиретроидлар билан ишловчиларнинг қонида ва пестицидлар таъсирига дучор қилинувчи хайвонлар қонидаги углевод ва оксиллар алмашувларидаги интеграл кўрсаткичларнинг ўзгариши бир томонлама характерга эга бўлиб, бу метаболик ўзгаришларнинг пайдо бўлиши ва ривожланиши механизмлари тажриба остидаги жониворларда ҳам, шунингдек, инсон организмида ҳам ўхшаш эканлигидан далолат берди.

Бу эса пестицидларнинг ишловчи одам организмига нохуш таъсир кўрсатишини олдини олишда уларнинг организм таъсирининг патогенетик асослари ҳисобга олиниши лозимлигини таъкидлайди. Мазкур вазифа биз томонимиздан биологик фаол моддалар мажмуасининг биокимёвий жараёнлари-ни қайта тиклаш ёрдамида амалга оширилди: наъматак мевалари қайнатмаси (оксидланиш-тикланиш жараёнларини меъёрлаштириш учун), пангамат кальций (нафас олиш занжирини фаоллаштириш учун), липой кислотаси (метаболик жараёнлар ва дезинтоксикацияни кучайтириш учун), калий оротат (нуклеин кислота алмашувини кучайтириш, пестицидларни дезинтоксикациялаш мақсадида), ширинмия илдизи қайнатмаси (моддалар алмашувини тартибга солиш учун) қўлланиши билан бу муаммолар ҳал қилинди. Биз томондан тавсия этилган БФМ тажриба жониворларининг 100 г тана вазнига бир суткада 50 мг/кг ҳисобидан липой кислота ва кальций пангамат, 100 мг/кг калий оротат, 1 мл миқдоридаги наъматак мевалари қайнатмаси ва ширинмия илдизидан (10 г наъматак мевалари 200 мл қайноқ сувда тайёрланган) иборат.

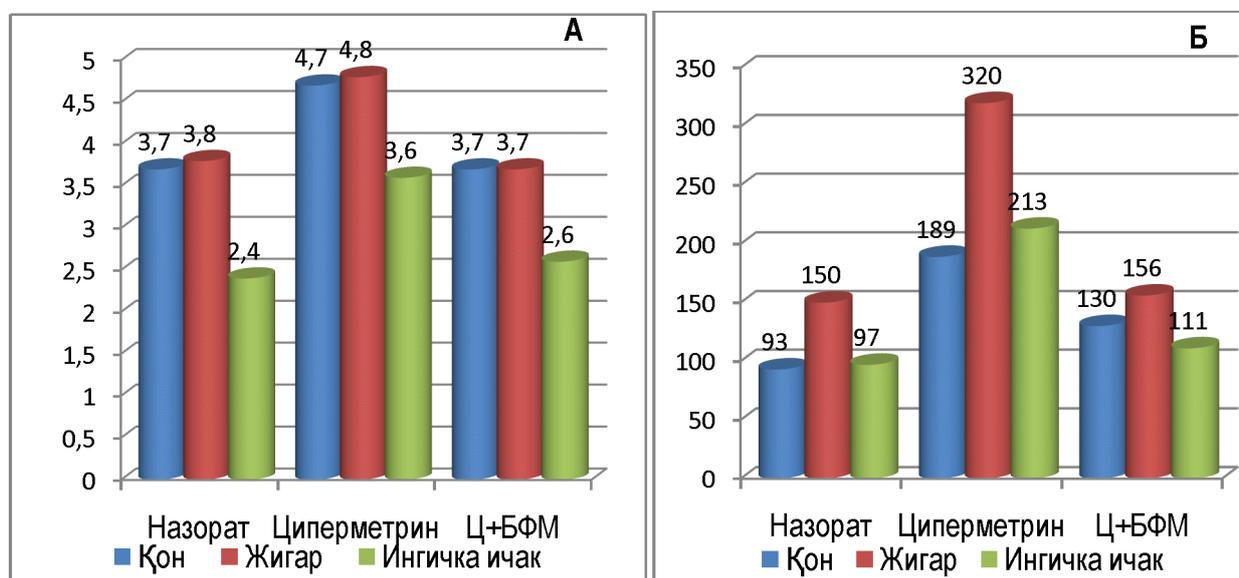
Мазкур дориворлар мажмуасининг самарадорлигини баҳолаш пестицидлар билан бир бор заҳарланган тажриба хайвонларида ўтказилди. БФМ мажмуасининг самараси ЛД₅₀ даражасининг ўзгариши ва текширилаётган пестицидлар таъсирида ўзгарган кўрсаткичларнинг меъёрлашуви асосида хулоса чиқарилди (3-жадвал).

Тавсия этилаётган БФМ мажмуаси тадқиқ этилаётган пестицидларнинг ЛД₅₀ даражасини сезиларли камайтириб, зарарсизлантирувчи хусусиятга эга эканлигини намоён қилади.

Пестицид-пиретроидлар билан заҳарланган тажриба жониворлари организмига юборилган БФМ анаэробли гликолизни тиклаб, метаболик жараёнлар даражасини коррекциялайди, натижада сут ва пироузум кислоталарининг миқдори назоратдаги жониворлар даражасига яқинлашди (2-расм).

**Пестицидлар децис, каратэ ва циперметриннинг токсик таъсирига
БФМнинг аҳамияти**

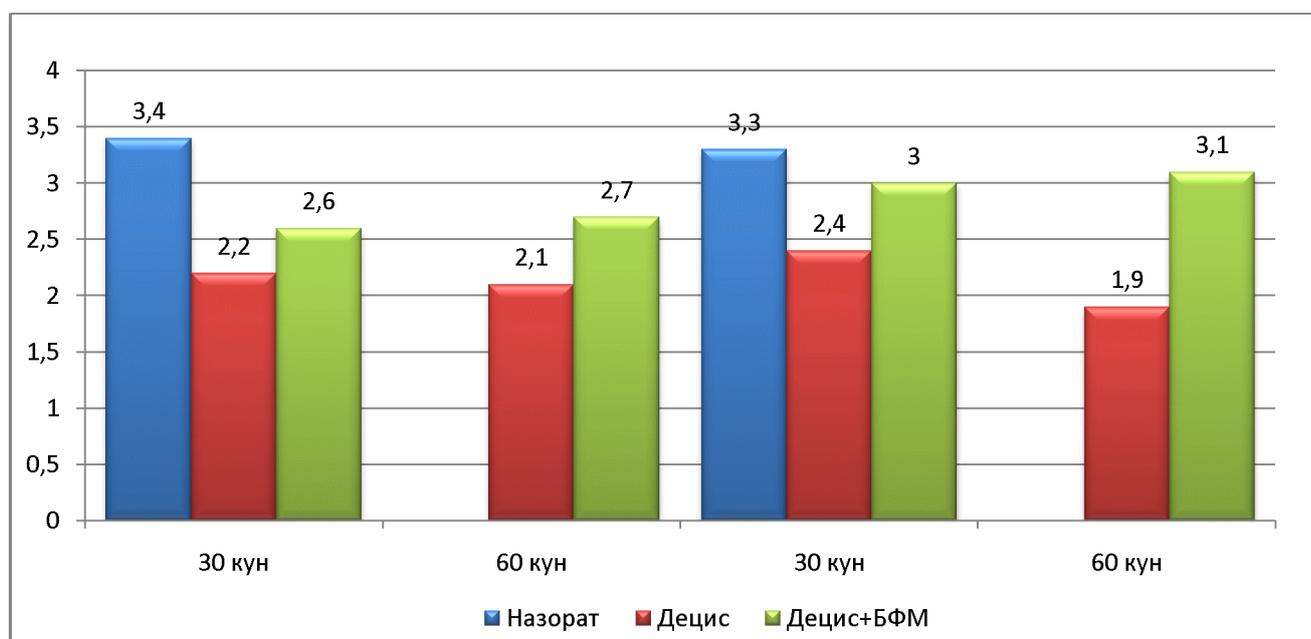
Таркибий қисмнинг номлари	Ўртача ўлдирувчи доза (ЛД ₅₀) мг/кг	Самараси % ларда
Децис	156 (128÷187,5)	-
Децис+БФМ мажмуаси	252 (219÷289,8)	62,6
Каратэ	62,5 (53÷73,7)	-
Каратэ+БФМ мажмуаси	92 (78,6÷107,6)	47,2
Циперметрин	278 (243,8÷16,9)	-
Циперметрин+БФМ мажмуаси	412 (371÷457,3)	48,2



2-расм. Циперметрин билан узлуксиз 30 кун давомида захарланиш ва БФМ таъсирида биомухитдаги сит (А) ва пировинум (Б) кислоталари микдори ($t = 38^{\circ}\text{C}$), ммоль/л

Тажрибадаги хайвонларнинг жигари ва ингичка ичакларининг функционал ҳолати тадқиқ этилганида, ўткир ва сурункали пестицид-пиретроидлар билан захарлаш жараёни билан бир вақтда уларга БФМ мажмуаси юборилганида, ДНК ва РНК ҳамда жигар ва ингичка ичак субхужайраларидаги оксиллар даражаси ошиб, назорат хайвонлариникига яқинлашиб қолган (3-расм, 4-жадвал).

Ушбу маълумотлар шулардан далолат берадики, пестицидлар (децис, каратэ, циперметрин) БФМ мажмуаси билан бирга юборилганида, нуклеин кислота ва оксил микдорининг яхшиланишига омилкорлик қилади, шу туфайли организмда уларни маълум даражада меъёрланишига олиб келади.



3-расм. Тажриба хайвонларига узлуксиз децис ва БФМ таъсир қилганида, биомухитдаги ($t^0 = 38^0C$) ДНК миқдори

4-жадвал

Ўрганилган хайвонларнинг жигар субхужайраларида оксил миқдorigа БФМ таъсири (г%)

Тажриба муддати	Хайвонлар гуруҳи	Жигар гомогенати		Хужайра ядроси		Чўкинди усти суякклиги	
		M±m	P	M±m	p	M±m	P
60 кун	Тажриба	9,1±0,4		9,8±0,2		7,9±0,3	
	Децис	6,2±0,6	<0,001	7,5±0,5	<0,001	7,0±0,3	<0,05
	Децис+БФМ	7,2±0,5	<0,01	8,7±0,7	>0,05	8,4±0,8	>0,05

Олтинчи боб «Пестицидлар билан сурункали захарланган беморларнинг клиник ҳолатини кузатиш ва бузилишларда тавсия этилаётган коррекция усуллари баҳолаш»да юқорида қайд этиб ўтилган биологик фаол моддаларни пестицидлар билан сурункали захарланган беморларга қўлланилганда клиник самара ҳақида маълумотлар келтирилган.

Беморларнинг биокимёвий ва функционал кўрсаткичларини аниқлаш улар клиникага келган даврда ва клиникадан чиқишида амалга оширилди.

Пестицид - пиретроидлар билан ишлаган ва пестицидлар билан сурункали захарланган 104 нафар беморларнинг аксариятининг клиник ҳолати ўрганилганида, астеновегетатив ва астено-неврологик хоссага эга бўлган симптомлар кузатилди.

Ички аъзоларнинг ҳолати ўрганилганида, овқат ҳазм қилиш аъзолари томонидан ўзгаришлар кузатилди: кўнгил айниши, вақти-вақти билан ўнг қовурға остида оғриқ пайдо бўлиши, иштаха пасайиши, тўш суяги соҳасидаги оғриқ, қорин шишиши (57,7% беморларда) кузатилди.

Текширилганларнинг 64,4%да жигар 1-2 см га катталашганлиги аниқланди. Умумий билирубин даражасини ошиши 24% беморларда аниқланди, 28,8% беморларда бу кўрсаткич меъёрнинг юқори чегарасида эканлиги қайд этилди. Зардоб ферментлари ўрганилганида, уларда аниқ гиперферментация қайд этилди. Тадқиқотлар беморларнинг аксариятида сут кислотаси (14%га) ва пирозум кислотасининг миқдорининг ошиши (33%га)ни аниқлади.

Пестицидлар билан сурункали захарланишга учраган беморлар организми-даги метаболик жараёнларни коррекциялашда 2 гуруҳ ҳосил қилинди, улардан бирига (51 киши) муайян муолажалар билан бирга тажриба шароитида синалган БФМ мажмуаси берилди ва беморларга жавоб беришдан олдин биокимёвий ва функционал кўрсаткичлар инobatга олинган ҳолда самарадорлиги баҳоланди.

Олинган натижаларга таянган ҳолда қуйидаги хулосага келинди: тавсия этилаётган дорилар пестицид билан ишловчи шахсларда биокимёвий жараёнлар динамикасига ижобий таъсир кўрсатади. Бу эса анаэроб оксидланиш жараёни меъёрланишида намоён бўлади. Олинган натижалар пестицидлар билан захарланишнинг патогенетик профилактикаси ва даволашда биологик фаол моддалар мажмуасидан фойдаланиш мақсадга мувофиқлигини кўрсатади.

Биз томондан тавсия этилаётган пестицидлар билан захарланишнинг илк белгиларини илк давридаёқ аниқловчи тестлар ва биокимёвий кўрсаткичлар ҳамда метаболик жараёнларни улар бузилишининг патогенетик механизмини ҳисобга олган ҳолда коррекциялашга тааллуқли тавсияларимиз юқорида кўрсатиб ўтилган пестицидлар билан ишлашда қўлланилиши мумкин.

ХУЛОСАЛАР

1. Ўзбекистон қишлоқ хўжалигида пиретроид-пестицидларнинг қўлланиши меҳнат шароитлари оғирлашишига олиб келади: асосий меҳнат жойларининг ҳавосида пиретроидлар миқдори РЭМдан 3-15 марта кўп, далаларга кимёвий ишлов бериш даврида ҳаво ҳарорати 37-41°C кўтарилиши уларнинг таъсирини янада кучайтиради.

2. Пиретроидлар билан пахталарга ишлов берувчи шахсларда назорат гуруҳидаги (пестицидлар билан тўқнашмаган)ларга нисбатан организмда рўй берадиган ўзгаришлар, яъни овқат ҳазм қилиш аъзолари ҳамда марказий асаб тизими бузилишлари 1,5-5 марта кўпроқ учраши аниқланди.

3. Пахтага пиретроидлар билан ишлов беришда давом этаётган амалда соғлом шахсларнинг қонининг биокимёвий текширувлари улар организмида оксидланиш-қайтарилиш жараёнининг тезлиги пасайганлигини ва гликолиз жараёни кучайганлигини аниқлашга имкон берди: текширилганларнинг 50%да учкарбон кислота цикли ферментларининг фаоллиги пасайган, қондаги глюкоза миқдори ва пирозум кислота миқдори 2 марта ошган.

4. Тажриба остидаги ҳайвонларга юқори ҳаво ҳарорати таъсири шароитида (38°C) пестицид - пиретроидларнинг захарлилик даражаси кескин

ошади: де-циснинг ЛД₅₀ кўрсаткичи 1,9 марта, циперметриннинг 1,6 мартага ортади.

5. Ҳаво ҳарорати 22°C бўлганида, тажриба ҳайвонларига пестицид – пире-троидлар (децис, каратэ, циперметрин) бир бор ($\frac{3}{4}$ ЛД₅₀ дозада) таъсир кўр-сатилганида, 48 соат мобайнида аниқ равишда овқат ҳазм қилувчи ферментларнинг фаоллиги камайиши кузатилди, улар фақат 7-нчи куни назоратдаги меъёрий даражагача тикланган. Пиретроидлар билан кўп бор ($\frac{1}{20}$ ЛД₅₀ дозада) таъсир кўрсатилганида, ичак ферментлари фаоллиги янада пасайди. Пиретроидларнинг юқори ҳаво ҳарорати (38°C) билан биргаликдаги таъсирида ичак ферментларидаги жараёнлар инактивацияси янада (60-80%гача) кучаяди.

6. Пестицид - пиретроидлар билан тажриба остидаги ҳайвонлар организмини ўткир захарлаш натижасида углевод-қувват алмашинуви бузилди, бу жараён биомухитда сут кислотаси, айниқса пирозум кислотаси миқдори ортиши; оксидловчи-тикловчи ферментлар (ГДГ, СДГ, МДГ) миқдори (1,3-1,6 марта) камайиши тарзида намоён бўлди. Ҳаво ҳароратининг кўтарилиши бошқа кўрсаткичлардан фаркли ўлароқ, уларга жиддий таъсир кўрсатмади.

Пиретроидларнинг сурункали таъсирида ($\frac{1}{20}$ ЛД₅₀ дозада) биомухитда (айниқса, жигарда) асосан пирозум кислотаси миқдори ортиши кузатилди, бунда циперметриннинг таъсири яққол ажралиб турди. Пирозум кислотаси миқдори тажрибаларнинг барча кўринишларида ортиши уни патологик жараёнларни аниқлашда асосий ташхисловчи тест сифатида қўллаш учун тавсия этиш имконини беради.

7. Пестицид - пиретроидларнинг ҳавонинг ҳарорати оптимал ва юқори бўлган шароитлардаги ўткир, шунингдек, сурункали таъсири натижасида тажриба жониворлари организмидаги тўқималарнинг нафас олиш ва фосфорловчи оксидланиш жараёнларида жиддий бузилишлар содир бўлганлиги аниқланди. Бунда турли метаболик жараёнларда субстратларнинг оксидланиш тезлиги кескин пасайди. Шунингдек, узлуксиз ўтказилган тажрибада АДФ/О нисбати камайгани ($0,9 \pm 1,4$ назоратдаги эса $1,9 \pm 0,1$) қайд этилди. Бундан шундай хулоса қилиш мумкинки, тўқиманинг нафас олиши ва фосфорловчи оксидланиши пиретроидлар билан захарланишларнинг таъсирига ўта сезгир бўлади, деб ҳисоблашга имкон беради.

8. Тажриба ҳайвонлари организмига пиретроидлар таъсирининг биологик механизми ўрганилганида, азотли алмашинув ва нуклеин кислота алмашинувида жуда аҳамиятли ўзгаришлар аниқланди: дециснинг сурункали таъсирида ($\frac{1}{20}$ ЛД₅₀) биомухитда трансминазалар (гистидин, тирозин, фенилаланин) фаоллиги салмоқли пасайганлиги (42-74%) аниқланди, бу қайта аминланишнинг чуқур бузилишидан дарак беради; мазкур фонда субстратларда оксил, ДНК, РНК даражаси (жигар гомогенатида назоратдагига нисбатан 62-77%) кескин камайди. Децис ва юқори ҳаво ҳароратининг биргаликдаги таъсирида бу ўзгаришлар янада кучайди.

Олинган натижалар биомухитда ДНК ва РНК миқдорини аниқлаш оксил синтезланиши фаолиятини аниқловчи сезгир кўрсаткич бўлишини кўрсатди

9. Пиретроидлар ва юқори ҳаво ҳарорати биргаликда таъсир кўрсатишида биологик ҳолат ўзгаришлари қуйидаги мезон кўрсаткичларини аниқлаш имконини берди, бунда, пиретроидларнинг РЭМини ишлаб чиқишда, мазкур шароитларда тузатиш коэффициентини киритиш зарур: децис пестициди учун-1,69; каратэ учун - 1,82; циперметрин учун - 1,51. Юқори ҳаво ҳароратида улар учун мос равишда $0,3 \text{ мг/м}^3$, $0,054 \text{ мг/м}^3$ ва $0,12 \text{ мг/м}^3$ га тенг РЭМ тавсия этилди.

10. Пестицид-пиретроидлар туфайли организмда содир бўладиган метаболик бузилишларни камайтириш учун углевод, қувват ва оксил алмашинувига таъсир этиш даркор. Бунинг учун биологик фаол моддалар (БФМ)дан кальций пангомат, калий оротат, липой кислотаси, наъматак ва ширинмия илдизи қайнатмаси мажмуаси мос келади, тажрибада қўлланилган мажмуа пиретроидларнинг токсик таъсирини 38-47% га камайтирди, субхужайраларда пирозум кислота миқдорини пасайтирди, дегидрогеназалар (ГДГ, СДГ, МДГ)ни назорат даражасигача фаоллаштирди, АДФ/О кўрсаткичини меъёрлаштирди, трансминаза, оксил синтезланиши ҳамда тўқималардаги гомогенатлар РНК ва ДНК ларнинг фаоллигини оширди.

11. Пестицидлар билан доимий равишда ишловчи шахсларда асаб тизими ва овқат ҳазм қилиш аъзоларидаги бузилишлар аниқланди; бундай беморлар қонининг биокимёвий таҳлиллари углевод ва оксил алмашинуви бузилиши мавжуд эканлигини кўрсатди ва бу маълумотлар пиретроидларнинг тажриба ҳайвонларидан олинган натижаларига тўғри келиб, уларни баҳолаш имконини берди. Бундай беморларни шифохоналарда симптоматик даволаш ўзига хос йўналишга эга эмас, шунинг учун ҳам биокимёвий кўрсаткичларни исталган даражагача меъёрлаштиришга ёрдам бермайди. Тажрибаларда синалган БФМ комплекси даволаш амалиётида қўлланилганида, беморлар қонида пирозум кислотаси, сут кислотаси миқдори камайди, учкарбон кислота цикли ферментларининг фаоллиги ошди, бу эса БФМ мажмуасидан пестицидлар билан сурункали захарланишларда фойдаланиш патогенетик даволашда зарур кўшимча сифатида хизмат қилишини билдиради.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ 16.07.2013.Тib.17.03 при ТАШКЕНТСКОЙ
МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ по ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНОЙ
СТЕПЕНИ ДОКТОРА НАУК**

**НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ САНИТАРИИ,
ГИГИЕНЫ И ПРОФЕССИОНАЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

ХАМРАКУЛОВА МУКАДДАСХОН АСКАРОВНА

**ГИГИЕНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ И МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К
КОРРЕКЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В ОРГАНИЗМЕ
ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ ГРУППЫ ПИРЕТРОИДОВ**

**14.00.07 – Гигиена
(медицинские науки)**

АВТОРЕФЕРАТ ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ

Ташкент - 2016 год

Тема докторской диссертации зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за №30.09.2014/Б2014.5.Тib378

Докторская диссертация выполнена в Научно-исследовательском институте санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский) размещен на веб-странице Научного совета (<http://webmail.tma.uz>) и Информационно-образовательном портале “ZiyoNet” (www.ziyo.net.)

**Научный
консультант:**

Искандарова Гулноза Тулкиновна
доктор медицинских наук, профессор

**Официальные
оппоненты:**

Момоко Тиба
доктор медицинских наук, профессор

Фридман Кирилл Борисович
доктор медицинских наук, профессор

Пономарева Людмила Александровна
доктор медицинских наук

**Ведущая
организация:**

Броденбургский институт по поддержке
инноваций и разработок, Штраусберг (Германия)

Защита состоится «__» _____ 2016 г. в ____ часов на заседании Научного совета 16.07.2013.Tib.17.03 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (99871) 150-78-25, e-mail: tta_2005@mail.ru)

С докторской диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №) (Адрес: 100109, г. Ташкент, ул. Фароби, 2. Тел./факс: (99871) 150-78-25)

Автореферат диссертации разослан «__» _____ 2016 года.
(протокол рассылки № ____ от _____ 2016 года).

Г. И. Шайхова

Председатель научного совета по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

Н. Ж. Эрматов

Ученый секретарь научного совета по
присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., доцент

Ш. С. Бахритдинов

Председатель научного семинара по присуждению
учёной степени доктора наук, д.м.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (Аннотация докторской диссертации)

Актуальность и востребованность темы диссертации. В сельском хозяйстве всего мира работает более трети всего занятого населения. В Европейских странах 10-20%, в странах Латинской Америки, Ближнего Востока и СНГ в сельском хозяйстве работает примерно 20-30% занятого населения. По данным ВОЗ, ежегодно вследствие действия пестицидов в мире происходит от 500 тыс. до 2 млн. несчастных случаев, из которых от 10 до 40 тыс. – со смертельным исходом. В ряде стран мира проблема сохранения здоровья работающего населения, контактирующего с пестицидами в различных отраслях сельского хозяйства, является не только одним из основных вопросов в экологии человека, но и основной проблемой в системе здравоохранения. В развивающихся странах зарегистрированы случаи отравления, где пестицидами зачастую пользуются малообразованные или вовсе неграмотные сельскохозяйственные рабочие, не имеющие представления об их опасности и о способах их применения. Риск отравления пестицидами в районах с интенсивным их использованием - более чем 1 на 1 тыс. человек.

Учитывая, что химические средства защиты растений - пестициды - в сельском хозяйстве республики Узбекистан применяются в основном в жаркий период года (июнь-август), разработка безопасных для человека условий применения химических веществ в сельском хозяйстве при высокой температуре воздуха является необходимой. Исследования по изучению многих аспектов механизма биологического действия современных пестицидов, в том числе таких, как децис, каратэ, циперметрин, не могут считаться исчерпывающими. В частности, совершенно не разработаны патогенетические меры профилактики, лечения и ранней диагностики интоксикаций этими пестицидами в условиях высокой температуры воздуха. Выполнение комплексных биохимических исследований по изучению комбинированного влияния на организм пестицидов в сочетании с высокой температурой воздуха позволит оценить необходимость проведения в этих условиях патогенетической профилактики, лечения интоксикаций и ускорения адаптационно-приспособительных процессов в организме, а также разработки коэффициентов и поправок к ПДК применяемых пестицидов. Разработка патогенетически обоснованных специфических профилактических и лечебных мероприятий при интоксикациях современными пестицидами в условиях высокой температуры воздуха имеет не только медицинское, но и социальное значение.

Настоящая диссертационная работа будет способствовать решению задач, определенных в Законах Республики Узбекистан «Об охране атмосферного воздуха», «Об охране здоровья граждан», «О качестве и безопасности пищевых продуктов», с целью обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения.

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан. Диссертационная работа

выполнена в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики Узбекистан №6 «Медицина и фармакология» ГНТП-6-9 «Разработка новых технологий, профилактики, диагностики, лечения и реабилитации заболеваний человека».

Обзор международных научных исследований по теме диссертации.

Исследования, посвященные гигиеническим аспектам и методическим подходам к коррекции метаболических процессов в организме при воздействии пестицидов группы пиретроидов, ведутся ведущими научными центрами и университетами мира, в том числе Colorado State University, University of Rochester Medical Center, University of California, Harvard University, Sinai Medical Center, Department of Environment and Health, Rollins School of Public Health at Emory University (США), University of Edinburgh (Англия), University of Pavia (Италия), University of Murcia (Испания), Pukong National University (Корея), Punjab Agricultural University (Индия), Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Российская Федерация), Research institute of sanitation, hygiene and occupational diseases, Institute of the Chemistry of Plant Substances (Узбекистан).

По результатам этих исследований получены научные данные по характеристике токсического действия пестицидов-пиретроидов на организм человека и возможности их использования в сельском хозяйстве для повышения урожайности, а также разработаны современные методы для снижения острого и хронического отравления пестицидами (University of Murcia); установлена безопасность применения 250 пестицидов (Colorado State University, University of Rochester Medical Center, University of California, Harvard University, Sinai Medical Center, Department of Environment and Health, Rollins School of Public Health at Emory University (США)); разработаны современные методы для изучения токсического действия пестицидов, выявления нарушений метаболических процессов в организме (Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Россия)); проанализирован большой клинический материал (573 случая) острого отравления людей пиретроидами (дельтаметрином, фенвалератом, циперметрином) с клиническими проявлениями поражения нервной системы, желудочно-кишечного тракта и печени (Pukong National University, Punjab Agricultural University).

В настоящее время в мировых научных центрах выполняются следующие приоритетные НИР по вопросам применения пестицидов-пиретроидов, в том числе: разработка предельно допустимой концентрации пестицидов при применении в сельском хозяйстве; изучение механизма токсического действия пестицидов на организм в условиях высокой температуры воздуха; разработка способов коррекции метаболических процессов в условиях высокой температуры воздуха; широкое использование научно-обоснованных методов диагностики, профилактики и патогенетического лечения отравлений пестицидами на основе индивидуального подхода.

Степень изученности проблемы. В странах где развито сельское хозяйство проводятся активные исследования по изучению влияния пестицидов на организм человека (Yu S., Tang S., Mayer G., 2015; Laborde A., Tomasina F., Bianchi F. и др., 2015). Известно, что повышенная температура воздуха, как правило, ускоряет процесс развития токсического эффекта (Guerrero-Bosagna C., Jensen P., 2015; Lima M., Cardoso D., Soares A. и др., 2015), что чувствительность животных к яду повышается под влиянием на организм высокой температуры воздуха. Под воздействием пестицидов нарушается процесс терморегуляции, а при воздействии пестицидов с одновременной физической нагрузкой интоксикация протекает более тяжело (Ismail A., Rohlman D., Abdel Rasoul G., 2010; Хамитова Р.Я., Мирсаитова Г.Т., 2014).

Приспособление организма к высоким температурам внешней среды затрагивает малоизученные процессы клеточного метаболизма (Al Zadjali S., Morse S., Chenoweth J. и др., 2015; Del Prado-Lu J., 2015; Ракитский В.Н., 2001). Учитывая, что высокая температура является одним из факторов, определяющих функциональные возможности различных органов и систем (Hodgson E., 2007; Камалов З.С., Аскарлов Т.А., 2004; Тутунджан А.А., Алимбабаева Н.Т., Мирхамидов П. и др., 2006), устойчивость организма к неблагоприятным факторам воздействия, его работоспособность и состояние здоровья в целом, можно считать, что изучение механизма нарушений метаболических процессов под действием пестицидов в этих условиях и разработка методов патогенетической регуляции – это важный новый этап в оценке значимости пестицидов как факторов окружающей среды в современном сельском хозяйстве и в гигиене труда сельских тружеников нашей республики (Турсунов Э.А., Дустматов А.Т., Муротов О.У. и др., 2006; Тухтаев К. Р., Тулеметов С. К., Закирова Н. Б. и др., 2011).

При изучении научных трудов отечественных и зарубежных ученых отмечено, что в предыдущих исследованиях выявлены далеко не все закономерности воздействия различных химических и физических факторов на организм человека, недостаточно разработаны способы и методы активного вмешательства в процессы, происходящие в организме при воздействии пестицидов. Практически неизвестны патогенетически обоснованные эффективные методы коррекции нарушений биохимических процессов не только с лечебной, но и с профилактической целью. Фактически нет отечественных исследований, учитывающих воздействие на организм пестицидов при экстремальных температурных условиях, характерных для нашей республики.

Связь темы диссертации с направленностью научно-исследовательских работ учреждения, где проводятся исследования. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планами научно-исследовательских работ Научно-исследовательского института санитарии, гигиены и профессиональных заболеваний: проекта П-14.3.11 «Изучение механизмов развития нарушений метаболических процессов при воздействии пестицидов группы пиретроидов: разработка методов дезактивации, патогенетической

профилактики, терапии, ранней диагностики интоксикаций» и проекта А-9-010 «Разработка патогенетической профилактики, ранней диагностики и лечения острых и хронических отравлений химическими веществами, используемыми в сельском хозяйстве Узбекистана в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха».

Цель исследования выявление основных закономерностей воздействия пестицидов группы пиретроидов на организм в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха, разработка методов патогенетической профилактики, ранней диагностики и лечения интоксикаций с использованием комплекса биологически активных веществ и установление необходимых поправок к гигиеническим регламентам применения пестицидов в условиях высокой температуры воздуха.

Поставленная цель исследования предопределила необходимость решения **следующих задач:**

оценить количественные уровни вредных химических и физических факторов на основных рабочих местах и состояние здоровья лиц, работающих с пестицидами в условиях высокой температуры воздуха;

выявить особенности функциональных сдвигов и нарушений, возникающих в организме работающих с пестицидами в жаркий сезон года;

определить в эксперименте на животных токсичность пиретроидов – дельта, каратэ, циперметрина - при оптимальной и высокой температурах воздуха;

выявить в эксперименте на животных характер влияния однократного и многократного внутрижелудочного воздействия пестицидов группы пиретроидов в условиях нормальной и высокой температуры воздуха в сублетальных ($3/4$ ЛД₅₀) и токсических ($1/20$ ЛД₅₀) дозах на некоторые биохимические процессы: углеводно-энергетический, белковый и нуклеиновый обмены в тканях и субклеточных фракциях печени, слизистой оболочки тонкого кишечника и крови (основные группы животных);

определить в эксперименте возможные диагностические тесты для выявления начальных проявлений действия пиретроидов на организм и необходимость использования поправок к допустимым концентрациям применяемых пестицидов в условиях высокой температуры воздуха;

выявить способы и средства специфической профилактики и лечения интоксикаций путём коррекции метаболических сдвигов, возникающих при воздействии пестицидов - пиретроидов путем введения в организм применяемых в медицине биологически активных веществ.

Объект исследований объектом исследований явились 3 разновидности пестицидов-пиретроидов, 117 лиц, имеющих производственный контакт с пестицидами, 104 больных с интоксикациями, вызванными исследуемыми пестицидами, а также экспериментальные животные – 1120 беспородных белых крыс и биологически-активные вещества, используемые для коррекции метаболических процессов.

Предмет исследования особенности токсических свойств пестицидов и биохимические изменения крови, сыворотки крови, органов животных в условиях воздействия пестицидов и высокой температуры воздуха.

Методы исследования. При проведении научных исследований использованы санитарно-гигиенические, токсикологические, биохимические и статистические методы.

Научная новизна исследования заключается в получении следующих результатов:

установлена, диагностическая значимость определения механизма биологических процессов при сочетанном воздействии пестицидов - пиретроидов и температурного фактора на молекулярном, клеточном, субклеточном, тканевом и органном уровнях, определены нарушения в клеточных органоидах печени и тонкой кишки;

установлена взаимосвязь механизмов действия пестицидов-пиретроидов и высокой температуры воздуха, степень дискоординации метаболических процессов в организме в зависимости от вида пестицидов и температурного фактора;

благодаря использованию комплекса биохимических тестов, впервые выявлены взаимосвязи и взаимообусловленность метаболических сдвигов при действии пестицидов группы пиретроидов и высокой температуры воздуха, отмечено ускорение и усиление происходящих процессов;

разработаны методы дезактивации пестицидов, патогенетической профилактики и лечения отравлений пестицидами путём регуляции метаболических процессов;

разработаны новые приёмы диагностики начальных проявлений сочетанного воздействия высокой температуры воздуха и пестицидов на организм.

Практические результаты исследования. Разработаны биохимические показатели и тесты для выявления ранних признаков токсического воздействия пестицидов, а также рекомендации, касающиеся коррекции метаболических процессов с учетом патогенетических механизмов возникновения нарушений; предложено дополнительное лечение интоксикаций пестицидами-пиретроидами на основе использования комплекса биологически-активных веществ, предварительно опробованное в эксперименте.

Использование разработанных рекомендаций позволит улучшить состояние здоровья работающих с пестицидами, повысить у них адаптационные механизмы и защитно-приспособительные реакции организма, ускорить лечебный эффект и добиться снижения частоты хронических интоксикаций при работе с пестицидами – пиретроидами.

Достоверность полученных результатов обоснована достаточным числом обследованных рабочих, больных, экспериментальных животных, а также использованием широко апробированных санитарно-гигиенических, токсикологических, биохимических и статистических методов исследований.

Сопоставление полученных результатов с зарубежными и

отечественными исследованиями, обоснованность выводов и заключений подтверждает достоверность полученных результатов.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Теоретическая значимость работы обусловлена выявлением зависимости метаболических сдвигов в организме животных от химических факторов, с учетом роли высокой температуры воздуха. Впервые изучен механизм биологических процессов при воздействии пестицидов - пиретроидов и температурного фактора на молекулярном, клеточном, субклеточном, тканевом и органном уровнях, определены нарушения в клеточных органоидах печени и тонкой кишки.

Практическая значимость работы обусловлена определением степени биохимических изменений в печени и тонкой кишке при воздействии на организм химических и экстремальных температурных факторов окружающей среды, а также определена возможность коррекции метаболических процессов путем введения в организм адаптогенов и других биологически активных веществ. Полученные данные является обоснованием для применения специфических средств патогенетической профилактики нарушений путем активации биохимических процессов и ускорения процессов адаптации в организме, а также для использования ряда биохимических показателей при выявлении ранних признаков токсического воздействия пестицидов.

Внедрение результатов исследования. По результатам исследований разработан ряд методических рекомендаций, внедрены в практическое здравоохранение республики, в том числе в Республиканские Центры Государственного санитарно-эпидемиологического надзора, в клинику Научно-исследовательского института санитарии гигиены и профессиональных заболеваний (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-3/36 от 13.01.2016 г.). Внедрение рекомендованных материалов у профессиональных больных с хронической интоксикацией пестицидами привело к снижению утраты трудоспособности: 10-20%, больные из II группы переведены в III группу инвалидности.

В практическое здравоохранение внедрено пять методических рекомендаций, направленных на снижение токсического действия пестицидов группы пиретроидов, в том числе внедренные в практику Республиканских Центров Государственного санитарно-эпидемиологического надзора, в практическую деятельность клиники Научно-исследовательского института санитарии гигиены и профессиональных заболеваний (заключение Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 8Н-3/36 от 13.01.2016 г.). Внедрение рекомендаций дало также возможность снизить сроки пребывания больных в стационаре на 20% и сроков временной нетрудоспособности на 25% («Биохимические критерии ранней диагностики интоксикаций при проведении периодических медицинских осмотров лиц, работающих с пестицидами группы пиретроидов», «Методы определения интенсивности переаминирования тканевых циклических аминокислот α -кетоглутаровой кислотой и

использование их для выявления патологических процессов при интоксикации пестицидами группы пиретроидов», «Некоторые метаболические механизмы биоэнергетики и методы определения для раннего выявления патологических процессов при интоксикации пестицидом децисом», «Особенности течения биохимических процессов при интоксикации пестицидом циперфосом, обоснование методов профилактики и способов лечения биологическими активными веществами», «Механизм токсического действия на организм пиретроидов (циперфоса, циперметрина, цигалотрина и суми-альфа), методы профилактики и лечения путем применения отвара плодов шиповника, липоевой кислоты и пиридоксина»).

Апробация результатов исследовательской работы. Результаты работы доложены на 19 научно-практических конференциях, из них 3 конференции с Международным участием («Technologi transfer and innovation conference» (Pregue, 2012); «Здоровье работающих» (Донецк, 2011); «Актуальные вопросы медицины» (Баку, 2013) и 16 Республиканских конференций: «Охрана окружающей среды и здоровье человека» (Ташкент, 2003), «Проблемы охраны окружающей среды, обеспечения экологической безопасности и здоровья населения» (Ташкент, 2004), «Актуальные проблемы гигиены, санитарии и экологии» (Ташкент, 2004), «Гигиенические аспекты охраны здоровья населения» (Ташкент, 2005), «Вопросы охраны окружающей среды и обеспечения экологической безопасности» (Ташкент, 2005), «Проблемы охраны здоровья детей школьного возраста» (Ташкент, 2005), «Актуальные проблемы гигиены и экологии» (Ташкент, 2005), «Мониторинг гигиенического состояния окружающей среды и здоровья человека» (Ташкент, 2006), «Усовершенствование системы мониторинга и комплексного управления качеством охраны окружающей среды от антропогенного загрязнения» (Ташкент, 2007), «Актуальные проблемы гигиены, экологии и здоровья населения» (Фергана, 2007), «Теоретические основы медико-экологических проблем в Узбекистане и его практические решения» (Ташкент, 2009), «Гигиенические проблемы охраны здоровья населения на современном этапе и пути их решения» (Ташкент, 2010), на VIII и IX съездах гигиенистов, санитарных врачей, эпидемиологов и инфекционистов РУз (Ташкент, 2005, 2010), «Актуальные проблемы гигиенической науки и санитарно-эпидемиологической службы Узбекистана» (Ташкент 2011), «Актуальные проблемы гигиены в Узбекистане» (Ташкент, 2012).

Публикация результатов исследования. По материалам диссертации опубликовано 44 научных работы, из них 13 статей в республиканских журналах, 5 статей-в международных научных журналах, 26 тезисов и статей - в сборниках научных конференций.

Структура и объём диссертации. Диссертация состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Текст изложен на 194 страницах, иллюстрирован 35 таблицами, 14 рисунками и имеет 5 приложений.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснована актуальность и востребованность темы диссертации, сформированы цель и задачи, а также объект и предмет исследования, приведено соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, изложены научная новизна и практические результаты исследований, раскрыты теоретическая и практическая значимость полученных результатов, даны сведения по внедрению результатов исследований в производство, по опубликованным работам и о структуре диссертации.

В первой главе **«Основные гигиенические и санитарно-токсикологические аспекты применения пестицидов»** диссертационной работы представлены данные научных публикаций об использовании пестицидов в климато-географических условиях Узбекистана, рассмотрены особенности совместного воздействия жаркого климата и пестицидов на самочувствие и состояние здоровья человека, дана характеристика физико-химических свойств и токсичности некоторых пестицидов группы пиретроидов, представлены данные об антидотной терапии. Материалы и методы

Во второй главе **«Материалы и методы исследования»** диссертации указано, что программа исследований включала три основных направления: изучение условий труда и состояния здоровья лиц, работающих с пестицидами, изучение токсичности и механизма действия пестицидов группы пиретроидов (децис, каратэ, циперметрин) на организм белых крыс в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха и изучение клинического состояния больных с хроническими интоксикациями пестицидами.

Изучение гигиенических условий труда при обработке хлопчатника пестицидами группы пиретроидов – циперметрина, дециса, каратэ и циперфоса - проводилось в ширкатных и фермерских хозяйствах Ташлакского района Ферганской области в наиболее жаркий период года – (июль-август). Для характеристики условий труда при применении пестицидов были использованы стандартные методы оценки параметров химических и физических факторов: определение уровней загрязнения пестицидами воздуха рабочей зоны с использованием газового хроматографа марки «Цвет-5», а также метеорологических условий – температуры, относительной влажности и скорости движения воздуха в соответствии с ГОСТ 7057-73.

Состояние здоровья лиц, работающих с пестицидами (117 человек) и 26 человек контрольной группы, было изучено методом опроса, медицинского осмотра и определения артериального давления; проведены также биохимические исследования крови с определением некоторых показателей углеводно-энергетического обмена (глюкоза, пирозумная и молочная кислоты, СДГ, МДГ, ГДГ) и использованием широко апробированных методов исследований (Кривченкова Р.С., 1971).

Экспериментальные исследования по изучению токсичности и механизма действия пестицидов были проведены на 1120 белых крысах–самцах в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха. Экспериментальные исследования имели целью изучение токсичности и механизма действия наиболее часто применяющихся в сельском хозяйстве (особенно в хлопководстве) Республики пестицидов группы пиретроидов (децис, каратэ, циперметрин). Экспериментальная часть работы проводилась при двух видах температурных условий: воздействии пестицидов при оптимальной ($22,4 \pm 2,1^\circ\text{C}$) и повышенной ($38,5 \pm 3,3^\circ\text{C}$) температуре воздуха. Определены параметры токсичности и проведена оценка влияния пиретроидов на биохимические процессы – углеводно-энергетический обмен и функциональное состояние митохондрий ткани печени, тонкой кишки и крови в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха. Группы животных, подвергавшихся воздействию высокой температуры, были предварительно адаптированы к условиям высокой температуры воздуха в течение 15 дней. Все изучаемые показатели у подопытных животных сопоставлялись с показателями животных контрольной группы. Контрольные животные содержались в виварии в тех же условиях, что и подопытные.

Хроническое действие пестицидов – пиретроидов на организм животных изучалось в сублетальных ($3/4 \text{ ЛД}_{50}$) и токсических ($1/20 \text{ ЛД}_{50}$) дозах. Опытным животным ежедневно в течение 60-120 дней вводили в желудок эмульсию пестицидов – пиретроидов в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха. После окончания опытов крыс декапитировали и быстро извлекали для исследования печень и тонкую кишку. Все процедуры проводили в условиях холода при температуре $0-(+4)^\circ\text{C}$. При оценке углеводного обмена определялись гликоген, пирозумная и молочная кислоты в крови, ткани печени и тонкой кишке. При оценке энергетического обмена исследовались процессы окисления и фосфорилирования субстратов цикла трикарбоновых кислот (сукцината и α -кетоглутаровой кислоты) (Садиков А.У., Хамракулова М. А, Искандарова Г. Т., 1997; Berker J.V., Summerson W.H., 1941; Horeysid. и др., 1957), активность ферментов цикла трикарбоновых кислот - глутаматдегидрогеназы (ГДГ) (Покровский А. А., 1968), малатдегидрогеназы (МДГ) (Садыков А. У., М.А.Хамрокулова, и др., 2004), сукцинатдегидрогеназы (СДГ) (Содиқов А.У., Хамракулова М. А, и др., 2004), фермента дыхательной цепи – цитохромоксидазы (ЦХО) в митохондриях печени и слизистой оболочки тонкой кишки (Кривченкова Р. С., 1971). В гомогенате, ядерной фракции и надосадочной жидкости печени и слизистой тонкой кишки определяли содержание нуклеиновых кислот (ДНК и РНК) (Спирин А. С., 1958; Трудолубова М.Г., 1977) и количество общего белка (Покровский, А.А., 1969), а также интенсивность переаминирования некоторых циклических аминокислот. Клеточные органоиды печени выделяли методом дифференциального центрифугирования в $0,25 \text{ M}$ растворе сахарозы, содержащий 1 mM ЭДТА, $\text{pH}-7,4$ с двукратным промыванием (Тимофеевская Л.А., Петрова Л.П., 1999).

Отдельная серия опытов была проведена с целью обоснования возможности использования некоторых биологически активных веществ для коррекции метаболических процессов в организме животных, подвергнутых подострому воздействию пестицидов. Изучение корригирующего действия на метаболические процессы биологически активных веществ (БАВ) (пангамата кальция, липоевой кислоты, оротата калия, отваров плодов шиповника и корня солодки) при подостром отравлении животных пестицидами было проведено в условиях высокой температуры воздуха. Оценка эффективности БАВ проведена на основе исследования тех же показателей, которые использованы в предыдущих сериях опытов.

Изучение состояния здоровья больных с хроническими интоксикациями пестицидами проводилось в Республиканском центре профессиональных заболеваний РУз в период 2005-2009 г. Состояние больных изучалось в двух группах: первая группа – 82 больных с хроническими интоксикациями получали общепринятое лечение, вторая группа – 22 больных - дополнительно к общепринятому лечению получала комплекс БАВ (оротат калия-0,5г, липоевая кислота-0,5г, пангамат кальция-0,05г, отвар корня солодки и плодов шиповника). Наблюдение за состоянием больных проводилось постоянно в течение 10-14 дней, а лабораторные исследования – определение уровня глюкозы, содержания пирозумной и молочной кислот, количества общего белка, активности ферментов сукцинатдегидрогеназы (СДГ), малатдегидрогеназы (МДГ), глутамат дегидрогеназы (ГДГ) и других показателей крови - определялось при поступлении больных и при выписке их из стационара (клиника НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний МЗ Уз). Определение биохимических показателей проводили в лаборатории медико-биологических исследований Научно-исследовательского института санитарии, гигиены и профзаболевания МЗ РУз.

Полученные данные подвергнуты статистической обработке на персональном компьютере с использованием программного пакета Microsoft Office Excel – 2010 со встроенными функциями статобработки. Рассчитаны показатели «M», «m», «t». Статистическую значимость различий сравниваемых показателей оценивали по критерию Стьюдента ($P < 0,05$).

В третьей главе **«Гигиеническая характеристика условий труда и состояния здоровья лиц, работающих с пестицидами в хлопководстве»** представлены результаты исследований по санитарно-гигиенической характеристике условий труда рабочих, занятых применением пестицидов-пиретроидов в хлопководстве, и состояния здоровья лиц, работающих с пестицидами.

Изучение условий труда работающих с пестицидами показало, что наибольшая концентрация пиретроидов в зоне дыхания наблюдалась при обработке растений ручным методом (суммарно $1,54 \pm 0,54$ мг/м³), а наименьшая - в середине хлопкового поля ($1,04 \pm 0,24$ мг/м³). Во всех случаях фактические концентрации пестицидов в зоне дыхания рабочих ручной обработки и трактористов превышали предельно-допустимые значения в несколько раз (каратэ в 3-15 раз, циперметрина - 3-12 раз). В утренние часы

концентрация каратэ и циперметрина в зоне дыхания рабочего колебалась в кабине трактора - в пределах 1,4-3,2 мг/м³, при ручной обработке - 2,03-4,38 мг/м³, а в вечернее время концентрации каратэ и циперметрина в воздухе рабочей зоны, соответственно, составляли 2,1-3,9 мг/м³ и 2,73-5,44 мг/м³.

Метеорологические условия при работе на хлопковых полях в жаркий период года оказались неблагоприятными: в кабине тракториста температура воздуха колебалась от 27°C до 42°C, а его относительная влажность - от 24 до 64 %; на середине поля в течение дня температура воздуха колебалась от 21°C до 41°C. В вечерние часы работы отмечалось повышение температуры воздуха до 34-40°C, снижение скорости движения воздуха до 0,3-1,2 м/сек. Такие показатели, характерные для перегревающего микроклимата, приводили к резкому учащению дыхания и усилению потоотделения у работающих, что способствует увеличению поступления пестицидов в организм через органы дыхания и через кожу.

Среди жалоб рабочих и механизаторов, занятых обработкой хлопчатника пестицидами (117 человек), преобладали симптомы, свидетельствующие об изменении неврологического статуса: у 23 из них (19,6%) были выявлены явные симптомы, свидетельствующие о нарушении возбудимости и тонуса вегетативной нервной системы, и лишь у 9 обследуемых (7,7%) явлений астении не наблюдалось, выявлена только вегетативная дисфункция. Следует подчеркнуть, что у некоторых рабочих (14 человек – 12%) был отмечен установочный горизонтальный нистагм.

Часто отмечались жалобы, свидетельствующие о нарушениях органов пищеварения: тошнота (11,1%), периодические боли в правом подреберье (9,4%), плохой аппетит (11,1%). При исследовании брюшной полости у 27 человек (23,1%) выявлена болезненность печени, у 7 человек (6%) - болезненность эпигастральной области, и у 7 человек - увеличение печени на 1,5-2 см. Болезненность печени и увеличение этого органа наблюдались преимущественно у лиц с большим (10-16 и более лет) стажем работы с пестицидами.

Нарушения со стороны сердечной деятельности у некоторых рабочих и механизаторов - опрыскивателей, работающих с пестицидами, характеризовались периодически возникающими болями в области сердца. При объективном исследовании у 7 человек отмечена приглушенность сердечных тонов, у 3 человек в области верхушки сердца выслушивался резкий систолический шум функционального характера.

У лиц, работающих с пестицидами, со стажем работы от 1 года до 10 лет максимальное и минимальное артериальное давление достоверно снижалось, при стаже работы более 11 лет изменение было незначительным. Это свидетельствует о том, что у рабочих с меньшим стажем работы сосудистый тонус более реагирует на воздействие пестицидов по сравнению с более стажированными лицами. Не исключено, что у лиц с большим стажем работы имеет значение возраст.

При исследовании биохимических показателей у работающих в период обработки хлопчатника пестицидами – пиретроидами было установлено, что

концентрация глюкозы в крови у 53 лиц была почти в 2 раза выше, чем в контрольной группе. В среднем она была на уровне $4,66 \pm 0,13$ ммоль/л., а в контрольной группе почти в 2 раза меньше - $1,66 \pm 0,13$ ммоль/л ($P < 0,01$). При исследовании содержания пирозумной кислоты в крови лиц, работающих с пестицидами 11-15 лет, отмечено его повышение до 169,4% по сравнению с контрольной группой ($P < 0,05$); концентрация молочной кислоты в сыворотке крови также повышалась и составила в среднем $2,8 \pm 0,1$ при показателе контроля $2,21 \pm 0,09$ ммоль/л ($P < 0,01$).

Изучение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот – ГДГ, СДГ, и МДГ- выявило понижение активности ГДГ у 40,2% обследуемых (47 человек), у 13 человек (11,1%) активность ферментов незначительно повышалась, у остальных была в пределах контроля. Активность СДГ в сыворотке крови снижалась до 27%, активность МДГ по сравнению с контрольной группой несколько повышалась.

На основании полученных данных можно прийти к заключению, что у механизаторов и других лиц при работе с пестицидами в летний период наблюдались достаточно выраженные нарушения углеводного обмена, выражающиеся в усилении катаболизма глюкозы и снижении скорости окислительно-восстановительного процесса, что приводило к накоплению пирозумной и молочной кислоты вследствие неполной утилизации этих веществ в цикле трикарбоновых кислот. Избыток недоокисленных продуктов углеводного обмена способствовал развитию метаболического ацидоза, что приводило к усилению токсического эффекта воздействия пестицидов – пиретроидов.

В четвертой главе **«Токсичность и механизм действия исследуемых пиретроидов в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха»** приведены данные по характеристике острой токсичности изучаемых пестицидов для различных температурных условий, а также состояния активности гидролитических ферментов тонкой кишки при остром воздействии пестицидов на организм в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха. Рассмотрен механизм действия пиретроидов при остром и хроническом отравлении в условиях оптимальной температуры и при сочетанном воздействии пестицидов и высокой температуры воздуха.

Изучение токсичности пестицидов в остром опыте проводилось с определением среднесмертельной дозы (LD_{50}) дециса, каратэ, циперметрина в условиях температуры воздуха 22 и 38°C. Величины LD_{50} , показывающие степень острой токсичности вышеуказанных пестицидов при температурах воздуха 22 и 38°C, представлены в таблице 1.

Из таблицы видно, что LD_{50} изученных пиретроидов при оптимальной температуре воздуха была почти в 2 раза меньше, чем в условиях повышенной температуры воздуха.

Таблица 1

Острая токсичность некоторых пиретроидов в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха, мг/кг

Наименование пестицида	Среднесмертельная доза (ЛД ₅₀) мг/кг			Изменение токсичности при 38°C, (%)
	по литературным данным	собственные исследования		
		22°C	38°C	
Децис	128,5-138,7	155,0 (128,0÷187,5)	82,5 (53,9÷126,2)	188
Каратэ	144-244	62,5 (53,0÷73,7)	33,5 (24,3÷46,2)	186
Циперметрин	250-300	278,0 (243,8÷316,9)	172,0 (100,6÷294,0)	162

Таким образом, результат острого опыта подтверждает, что высокая температура воздуха окружающей среды увеличивает токсичность пестицидов, в том числе пиретроидов дециса, каратэ и циперметрина.

Исследование механизмов воздействия высокой температуры воздуха окружающей среды на печень и тонкую кишку у адаптированных животных, не подвергающихся воздействию пестицидов (контрольная группа), с оценкой изменений функционального состояния митохондрий, свидетельствует о торможении транспорта электронов по дыхательной цепи. На это указывает более низкая скорость дыхания митохондрий печени и слизистой оболочки тонкой кишки животных, ингибирование активности пищеварительных ферментов. При высокой температуре воздуха в организме животных наблюдалось угнетение накопления энергии, так как коэффициент фосфорилирующей активности (АДФ/О) снижался. Отмечено увеличение образования молочной и пирозумной кислот, незначительное снижение в крови содержания гликогена и ингибирование активности окислительных ферментов цикла трикарбоновых кислот. В митохондриях печени и слизистой тонкой кишки отмечалось уменьшение поглощения кислорода, угнетение активности ряда дегидрогеназ (ГДГ, СДГ, МДГ) и дыхательного фермента (ЦХО).

Таким образом, под влиянием высокой температуры воздуха в организме экспериментальных животных происходит слом адаптационной системы, что проявляется в более существенном ингибировании ферментов цикла трикарбоновых кислот, угнетении интенсивности тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования. В результате происходит накопление недоокисленных продуктов процесса гликолиза в печени и тонком кишечнике. Если в этих условиях организм подвергается еще и действию пестицидов, то изменения этих процессов могут быть существенно более значимыми. Это предположение полностью подтверждено нашими дальнейшими экспериментальными исследованиями.

При изучении механизма действия пестицидов в острых опытах оказалось, что наиболее характерным в действии каратэ, как и других пиретроидов (децис, циперметрин) было угнетение активности эстераз, в частности, кишечной дипептидазы. При остром отравлении активность изучаемых кишечных ферментов достоверно снижалась, особенно активности амилазы. При однократном воздействии пиретроидов в условиях комфорта в печени и тонкой кишке наблюдалось нарушение углеводного обмена в начальном периоде исследования (24 и 48 часов). Наибольшие изменения биохимических процессов наблюдались в ткани печени.

При хроническом отравлении животных каратэ, децис и циперметрином в условиях оптимальной и высокой температур воздуха активность энзимов также несколько угнетается, причем для разных показателей уровень изменений имеет отличия: в большей степени эти отличия касаются пирозумной кислоты. Это, очевидно, связано с различным функциональным состоянием пищеварительной системы в разные сроки адаптации организма к воздействию пестицидов при остром отравлении.

Таким образом, исследованные пиретроиды (децис, каратэ, циперметрин) вызывают существенные сдвиги в деятельности кишечных ферментов, которые приводят к нарушению усвоения составных частей пищи, в первую очередь, пищевых белков и углеводов.

Под влиянием инсектицидов - пиретроидов как в условиях метеорологического комфорта, так и при высокой температуре воздуха наблюдалось существенное накопление пирозумной, молочной кислот и снижение уровня гликогена в печени и в слизистой тонкой кишки. Повышение концентрации пирозумной и молочной кислот в слизистой оболочке тонкой кишки вероятно, связано со стимуляцией катаболических процессов и снижением обменной мощности цикла трикарбоновых кислот. В условиях высокой температуры воздуха расщепление глюкозы преимущественно анаэробным путем и торможение окислительных процессов более выражено, чем при оптимальной температуре.

При многократном воздействии пиретроидов в течение трёх - четырёх месяцев в дозе $1/20$ ЛД₅₀ в условиях нормальной и высокой температуры воздуха было отмечено увеличение распада гликогена и увеличение уровня пирувата и лактата в крови и в ткани изученных органов пищеварения. Наибольшее накопление конечных продуктов анаэробного распада глюкозы наблюдалось в крови и ткани печени, затем порядке снижения идут проксимальный и дистальный участки тонкой кишки.

Показательным для хронического действия пестицидов является нарушение энергетического обмена. В митохондриях печени и в слизистой оболочке тонкой кишки при действии пестицидов - пиретроидов выявлены изменения энергетического обмена, выразившееся в разобщении процессов окисления и фосфорилирования. Одной из возможных причин этого является изменение проницаемости мембран митохондрий под влиянием пестицидов в условиях оптимальной и особенно высокой температуры воздуха.

Надо полагать, что в условиях разобщения процессов окисления и фосфорилирования, замедление окислительного распада глюкозы и усиление процесса анаэробного гликолиза могут рассматриваться как снижение компенсаторно-приспособительных реакций, направленных на восполнение дефицита энергетических ресурсов.

При многократном воздействии пестицидов дециса, каратэ и циперметрина на экспериментальных животных в течение 3-4 месяцев в дозе 1/20 ЛД₅₀ в условиях нормальной и высокой температуры воздуха было отмечено увеличение распада гликогена, снижение активности НАД-зависимых дегидрогеназ, происходило замедление переноса электронов по дыхательной цепи.

Эти данные позволяют считать, что при интоксикации пиретроидами в разных температурных условиях отмечаются повреждения митохондрий печени и слизистой тонкой кишки, которые проявляются в виде нарушений биоэнергетических процессов, причем эти изменения более существенны, чем при воздействии на животных только повышенной температуры воздуха.

Учитывая сходство изменений изученных биохимических процессов при действии пиретроидов, влияние их на азотистый обмен и обмен нуклеиновых кислот, при хроническом воздействии на экспериментальных животных в качестве представителя пиретроидов нами исследован децис в дозе 7,75 мг/кг. Состояние азотистого обмена мы оценивали путем изучения содержания белка в субклеточных фракциях печени и слизистой тонкой кишки, активности трансаминаз циклических аминокислот.

Определение активности трансаминаз циклических аминокислот (гистидин, тирозин, триптофана и фенилаланина) при воздействии дециса в условиях 22°C показало, что достоверные изменения интенсивности переаминирования происходит во всех аминокислотах, но наиболее четко эти процессы прослеживаются с высокой степенью достоверности в митохондриях печени. Это не могло не отразиться на синтезе белка и нуклеиновых кислот, что наглядно демонстрирует рисунок 1, на котором приведены результаты исследований содержания белка для одной из исследованных биосред - гомогената клеток печени. При однократном воздействии сублетальной дозы препарата (3/4 ЛД₅₀) содержание белка в субстрате в 1-2 день составило 59,2 – 61,6% от контрольных величин (P<0,01), на 7 день – 68% (P<0,05).

При хроническом воздействии препарата на 30 день содержание белка в гомогенате снизилось до 76,7%, на 120 день – до 62% по сравнению с контролем (P<0,01).

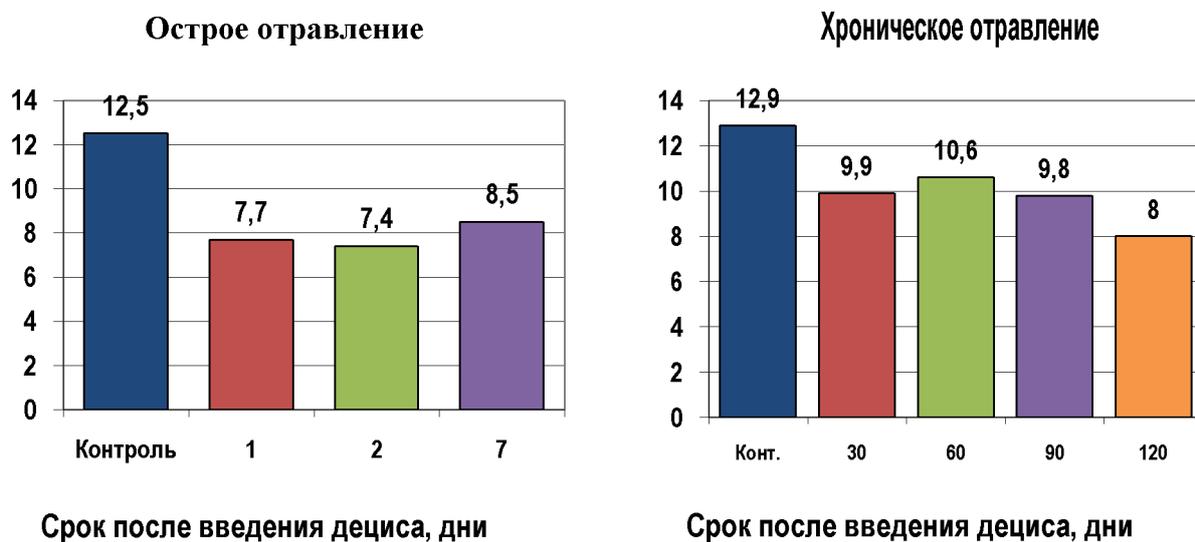


Рис. 1. Содержание белка в гомогенате печеночных клеток при воздействии децис в условиях температуры воздуха 38°C, мг%

Параллельно со снижением общего белка в субклеточных фракциях клеток печени нами отмечено выраженное снижение в субстратах нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) (табл. 2).

**Таблица 2
Содержание нуклеиновых кислот в субклеточных фракциях печени при многократном отравлении децисом в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха, 100 мг/г, М±m**

Дни	Группы	Гомогенат клеток		Ядро клеток	
		ДНК	РНК	ДНК	РНК
Оптимальная температура (22°C)					
	Контроль	4,02±0,24	5,40±0,42	3,52±0,31	5,37±0,42
30	Децис	2,51±0,30***	3,85±0,56*	2,27±0,16***	3,57±0,29***
60	Децис	2,47±0,2***	2,79±0,47***	2,33±0,12***	2,98±0,35***
Высокая температура (38°C)					
	Контроль	3,40±0,24	3,86±0,21	3,33±0,19	3,48±0,16
30	Децис	2,18±0,12***	2,37±0,13***	2,38±0,08***	2,27±0,09***
60	Децис	2,10±0,18***	2,53±0,16***	1,91±0,19***^	2,53±0,19***

Примечание: * - различия относительно данных контрольной группы значимы (* - P<0,05, *** - P<0,001); ^ - различия относительно данных 30 день значимы (^ - P<0,05)

При хроническом воздействии дециса в дозе 7,8 мг/кг в условиях оптимальной температуры достоверное по отношению к контролю снижение

содержания нуклеиновых кислот в исследуемых субстратах выявлено на 30 день исследований (на 34,5-37,6%) с дальнейшим усугублением изменений к 60 дню (на 38,6-48,3% ниже величин контроля). В условиях температуры 38°C изменения были более глубокими: на 30 день – на 34,8-35,9%, на 60 день – на 38,2-42,6% ниже показателей контроля ($P < 0,05$ - $< 0,01$).

Выявленные нами изменения указывают на то, что одним из механизмов токсического действия пестицидов группы пиретроидов является нарушение обмена нуклеиновых кислот и функциональной активности белоксинтезирующих систем клеток органов пищеварения.

Проведенные исследования одновременно показали, что содержание ДНК и РНК как ключевых элементов регуляторной системы, является чувствительным показателем белоксинтезирующей функции в условиях хронического влияния на организм пестицида децис.

Таким образом, пестициды – пиретроиды дезорганизуют нормальный ход процессов транспорта через биологические мембраны, нарушают рецепторные функции биомембран, изменяют количество субстратов на различных этапах гликолиза и окислительного фосфорилирования. Благодаря ингибирующему влиянию на активность ферментов, регулирующих основные этапы биосинтеза белка и нуклеиновых кислот, пестициды существенно нарушают согласованность обмена и синтеза белков и нуклеиновых кислот в клетках.

В условиях высокой температуры воздуха пиретроиды оказывают более выраженное токсическое воздействие на организм подопытных животных со значительными биохимическими и физиологическими нарушениями. В связи с этим, при гигиеническом нормировании пестицидов, применяемых в хлопководстве, необходим дифференцированный подход к разработке ПДК с учетом особенностей воздействия их в условиях высокой температуры воздуха (введение поправочного коэффициента 1,48). По данным литературы, ПДК для дециса составляет 0,5 мг/м³, каратэ и циперметрина, соответственно, 0,1 и 0,2 мг/м³. В связи с повышением токсического действия пиретроидов - дециса, каратэ и циперметрина - в условиях высокой температуры нами рекомендовано снижение предельно допустимых концентраций в воздухе рабочей зоны: для дециса - до 0,27 мг/м³, каратэ – 0,054 мг/м³ и циперметрина – 0,12 мг/м³.

В пятой главе **«Экспериментальное обоснование возможности коррекции метаболических нарушений с учетом механизма действия пестицидов-пиретроидов»** диссертационной работы приведены результаты экспериментального обоснования применения комплекса биологически активных веществ (БАВ) в целях коррекции метаболических нарушений в организме экспериментальных животных при воздействии пестицидов - пиретроидов в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха.

Однонаправленный характер изменений интегральных показателей углеводного и белкового обменов в крови лиц, работающих с пестицидами – пиретроидами, и в крови экспериментальных животных, подвергавшихся воздействию пестицидов, свидетельствует о сходстве основных механизмов

возникновения и развития метаболических сдвигов как в организме экспериментальных животных, так в организме человека. Это диктует необходимость разработки мероприятий по предупреждению неблагоприятного влияния пестицидов на организм работающих с учетом патогенетических основ их действия на организм. Данная задача была решена нами с помощью использования для восстановления биохимических процессов комплекса биологически активных веществ: отвара плодов шиповника, (для нормализации окислительно-восстановительных процессов), пангамата кальция (для активации дыхательной цепи), липоевой кислоты (для активации метаболических процессов и дезинтоксикации), оротата калия (для стимуляции обмена нуклеиновых кислот и дезинтоксикации пестицидов) и отвара корня солодки (для регуляции обмена веществ). Рекомендуемый нами комплекс на одни сутки составлялся из расчета по 50 мг/кг липоевой кислоты и пангамата кальция, 100 мг/кг оротата калия, 1 мл отваров плодов шиповника и солодки на 100 г массы тела животных (10 г на 200 мл кипятка).

Оценка эффективности данного комплекса была проведена на экспериментальных животных, однократно затравленных изучаемыми пестицидами. Об эффективности комплекса БАВ судили по изменению величины ЛД₅₀ и нормализации тех показателей, изменения которых наиболее характерны для интоксикации изучаемыми пестицидами (табл. 3).

Было установлено, что рекомендуемый комплекс БАВ проявляет выраженные детоксицирующие свойства, существенно снижая ЛД₅₀ исследуемых пестицидов.

Таблица 3

Влияние БАВ на токсичность пестицидов дециса, каратэ и циперметрина

Наименование компонентов	Среднесмертельная доза (ЛД ₅₀) мг/кг	Эффект в %
Децис	156 (128÷187,5)	-
Децис + комплекс БАВ	252 (219÷289,8)	62,6
Каратэ	62,5 (53÷73,7)	-
Каратэ + комплекс БАВ	92 (78,6÷107,6)	47,2
Циперметрин	278 (243,8÷316,9)	-
Циперметрин + комплекс БАВ	412 (371÷457,3)	48,2

Коррекция уровня метаболических процессов в организме экспериментальных животных, затравленных пиретроидами, введением комплекса БАВ приводит к восстановлению анаэробного гликолиза, в результате чего уровень молочной и пирозумной кислот приближаются к контрольному уровню (рис. 2).

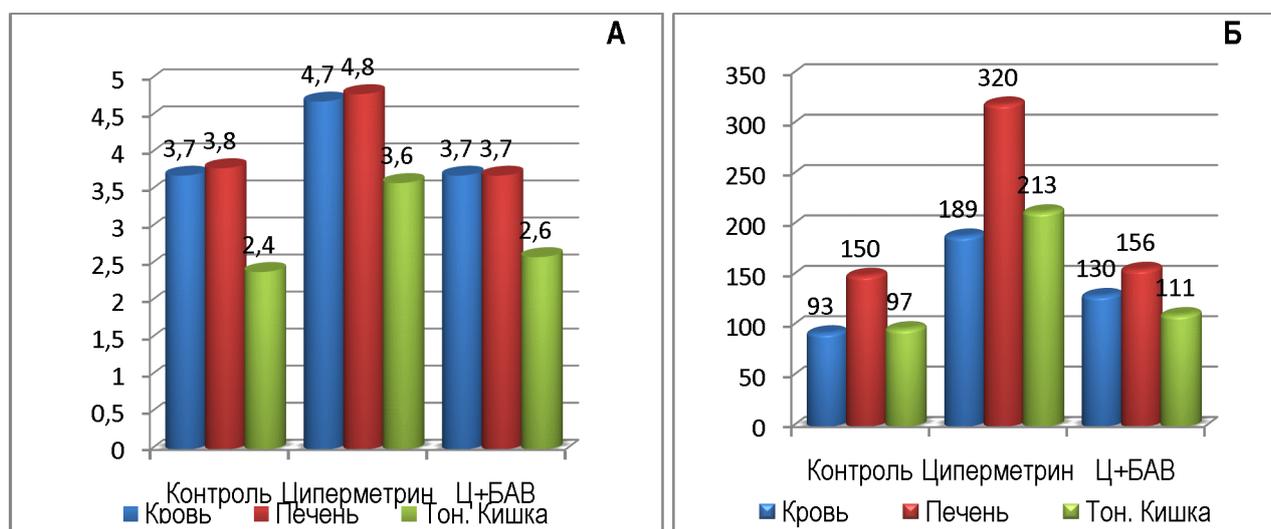


Рис. 2. Содержание в биосредах молочной (А) и пивовиноградной (Б) кислоты при многократном отравлении циперметрином и воздействии БАВ ($t=38^{\circ}\text{C}$) в течение 30 дней, ммоль/л

Экспериментальные исследования функционального состояния печени и тонкой кишки экспериментальных животных показали, что в процессе острого и хронического отравления пестицидами-пиретроидами с одновременным введением комплекса препаратов БАВ уровень ДНК, РНК и белка в субклеточных элементах печени и слизистой тонкой кишки повышался и приближался к контрольным показателям (рис. 3, табл. 4).

Эти данные подтверждают, что совместное введение пестицидов (децис, каратэ, циперметрин) и комплекса БАВ купирует действие пестицидов в отношении нуклеиновых кислот и белка, тем самым, в большей или меньшей степени обеспечивает нормализацию их содержания в организме.

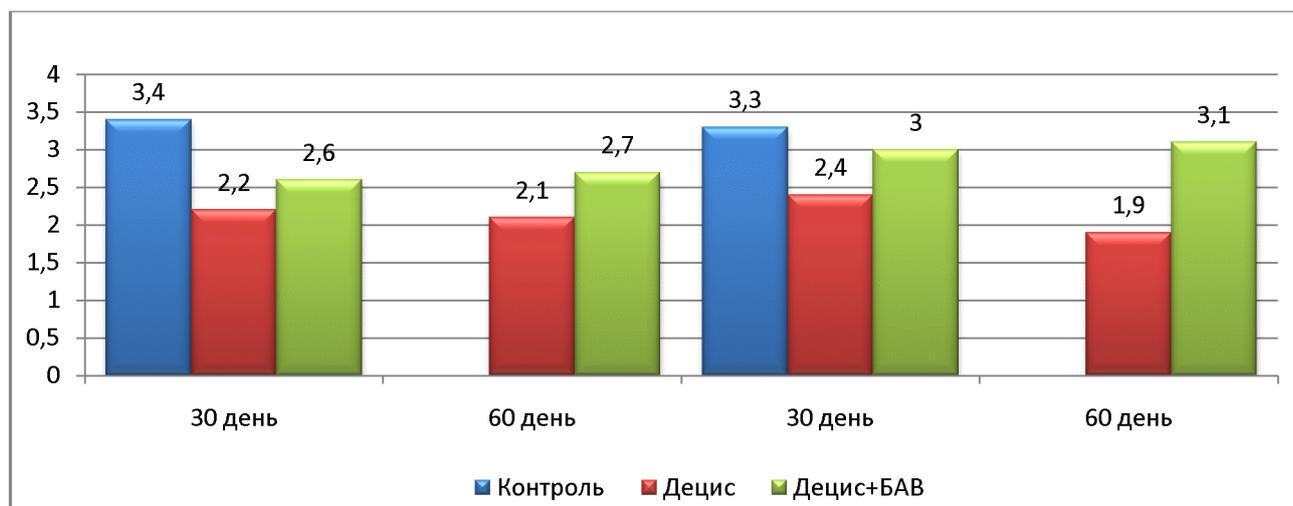


Рис. 3. Содержание ДНК в биосредах ($t=38^{\circ}\text{C}$) при хроническом воздействии на животных дециса и БАВ, мг/г

Таблица 4

Влияние БАВ на содержание белка (г%) в исследованных субклеточных фракциях печени подопытных животных

Срок исследований	Группа животных	Гомогенат Печени		Ядро клеток		Надосадочная жидкость	
		M±m	P	M±m	P	M±m	P
60 день	Контроль	9,1±0,4		9,8±0,2		7,9±0,3	
	Децис	6,2±0,6	<0,001	7,5±0,5	<0,001	7,0±0,3	<0,05
	Децис+БАВ	7,2±0,5	<0,01	8,7±0,7	>0,05	8,4±0,8	>0,05

В шестой главе «Исследование клинического состояния больных с хронической интоксикацией пестицидами и оценка предлагаемых методов коррекции нарушений» диссертации представлены данные по оценке клинической эффективности применения указанных выше биологически активных веществ у больных с хроническими отравлениями пестицидами. Исследования биохимических и функциональных показателей у больных проводили при их поступлении в клинику и перед выпиской из клиники.

Изучение клинического состояния 104 больных с хроническими интоксикациями пестицидами показало, что наиболее часто у лиц, работающих с пестицидами-пиретроидами наблюдаются симптомы астеновегетативного и астено-неврологического характера.

При исследовании состояния внутренних органов обнаружены часто наблюдавшиеся изменения со стороны органов пищеварения: тошнота, периодически появляющиеся боли в правом подреберье, плохой аппетит, боли в подложечной области, вздутие живота (57,7% больных). Увеличение печени на 1 - 2 см обнаружено у 64,4% обследованных. Повышение уровня общего билирубина обнаружено у 24% больных, у 28,8% больных этот показатель находился на верхней границе нормы. При исследовании сывороточных ферментов была выявлена отчетливая гиперферментация. Выявлено повышение содержания молочной (на 14%) и пирозумной (на 33%) кислот у большинства больных.

Для коррекции метаболических процессов в организме больных с хронической интоксикацией пестицидами больные были разделены на 2 группы, одна из которых (51 человек) наряду с симптоматическим лечением получала комплекс БАВ, испытанный в условиях эксперимента. Перед выпиской больных проведена оценка эффективности введения БАВ с учетом изменений биохимических и функциональных показателей.

Полученные результаты позволяют заключить, что прием рекомендованного комплекса препаратов оказывает благоприятное влияние на динамику биохимических процессов у лиц, работающих с пестицидами. Это влияние выражается в нормализации интенсивности процессов аэробного окисления.

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности применения комплекса биологически активных веществ в целях патогенетической профилактики и терапии отравлений пестицидами.

Предлагаемые нами биохимические показатели и тесты для выявления ранних признаков токсического воздействия пестицидов, а также рекомендации, касающиеся коррекции метаболических процессов с учетом патогенетических механизмов возникновения их нарушений могут быть применены при работах с указанными выше пестицидами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Применение пестицидов – пиретроидов в сельском хозяйстве Узбекистана создает достаточно жесткие условия труда: концентрация пиретроидов в воздухе основных рабочих мест в 3-15 раз выше ПДК, а температура воздуха в период обработки достигает 37-41°C.

2. У лиц, занятых обработкой хлопчатника пиретроидами, в 1,5-5 раз чаще, чем в контрольной группе (не контактирующих с пестицидами) выявлены жалобы, свидетельствующих о функциональных нарушениях органов пищеварения и центральной нервной системы.

3. Биохимические исследования крови практически здоровых лиц, проводящих обработку хлопчатника пестицидами – пиретроидами, позволили выявить в их организме снижение скорости окислительно-восстановительных процессов и усиление процессов гликолиза: у 50% обследованных выявлено снижение активности ферментов цикла трикарбоновых кислот, снижение содержания в крови глюкозы и почти 2-кратное увеличение концентрации пирозимной кислоты.

4. При воздействии пестицидов – пиретроидов на организм экспериментальных животных в условиях высокой температуры воздуха (38°C) резко повышается их токсичность: величина ЛД₅₀ пиретроидов децис и каратэ снижается в 1,9 раз, циперметрин – 1, 6 раз.

5. При остром воздействии на экспериментальных животных (однократно введение 3/4 ЛД₅₀) пестицидов – пиретроидов (децис, каратэ, циперметрин) в течение 48 часов при температуре 22°C наблюдается достоверное снижение активности пищеварительных ферментов, восстанавливающихся до уровня контроля только на 7 день. При многократном воздействии пиретроидов (в дозе 1/20 ЛД₅₀) активность кишечных ферментов также снижается с углублением процесса по мере увеличения длительности затравки. Сочетанное воздействие пиретроидов и высокой температуры воздуха (38°C) усугубляет процесс инактивации кишечных ферментов (до 60-80% от величин контроля).

6. Пестициды- пиретроиды при остром отравлении нарушают углеводно-энергетический обмен в организме экспериментальных животных, что проявляется увеличением содержания в биосредах молочной и особенно пирозимной кислоты; эти процессы происходят на фоне достоверного

снижения (в 1,3-1,6 раз) активности окислительно-восстановительных ферментов (ГДГ, СДГ, МДГ). В отличие от других показателей, повышение температуры воздуха не оказало на них существенного воздействия.

При хроническом воздействии пиретроидов (в дозе 1/20 ЛД₅₀) в биосредах (особенно в печени) отмечено в основном увеличение содержания пирозумной кислоты; при этом более выраженным воздействием обладал циперметрин. Увеличение концентрации пирозумной кислоты во всех вариантах опытов позволяет рекомендовать ее определение как диагностический тест при диагностике патологических процессов.

7. Как при остром, так и при хроническом воздействии пестицидов – пиретроидов при оптимальной и высокой температуре воздуха выявлены существенные нарушения показателей тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования в организме экспериментальных животных. При этом скорость окисления субстратов в различных метаболических состояниях существенно понижается. Выявлено также снижение соотношения АДФ/О в хроническом опыте (0,9 – 1,4 при контроле 1,9±0,1). Это позволяет считать, что тканевое дыхание и окислительное фосфорилирование при отравлении пиретроидами являются более чувствительным к их воздействию.

8. Наиболее значимые изменения в организме экспериментальных животных при изучении механизма биологического действия пиретроидов выявлены нами в состоянии азотистого обмена и обмена нуклеиновых кислот: при хроническом воздействии децис (1/20 ЛД₅₀) отмечено существенное (на 42-74%) снижение в биосредах активности трансаминаз (гистидина, тирозина, фенилаланина), что свидетельствует о глубоком нарушении переаминирования; на этом фоне резко снижается (в гомогенате печени до 62-77% от контроля) содержание в биосубстратах белка, ДНК и РНК. При сочетанном действии децис и высокой температуры воздуха эти изменения существенно усугубляются.

Полученные результаты позволяют считать определение в биосредах ДНК и РНК в качестве чувствительного показателя белоксинтезирующей функции.

9. Усиление биологического эффекта при сочетанном воздействии пиретроидов и повышенной температуры воздуха позволяет заключить, что при разработке ПДК пиретроидов в этих условиях необходимо введение поправочного коэффициента на уровне: для пестицида децис – 1,69; каратэ – 1,82; циперметрина – 1,51. При высокой температуре воздуха рекомендованы ПДК, соответственно, 0,3 мг/м³, 0,054 мг/м³ и 0,12 мг/м³.

10. Для коррекции метаболических нарушений, возникающих в организме под действием пестицидов – пиретроидов, необходимо воздействие на углеводный, энергетический и белковый обмен. Соответствующими свойствами обладает комплекс БАВ, включающий пангамат кальция, оротат калия, липовую кислоту, отвары шиповника и корня солодки; в условиях эксперимента указанный комплекс на 38-47% снижает токсичность пиретроидов, уменьшает содержание в биосубстратах пирозумной кислоты, активировать до уровня контроля дегидрогеназы (ГДГ,

СДГ,МДГ), нормализует показатель АДФ/О, повышает активность трансаминаз, синтез белка и содержание в гомогенатах тканей РНК и ДНК.

11. Лица с хронической интоксикацией пестицидами предъявляют большое количество жалоб, свидетельствующих о нарушениях со стороны нервной системы и органов пищеварения; результаты биохимических исследований крови таких больных свидетельствуют о нарушении углеводного и белкового обмена и вполне соотносятся с данными, полученными при оценке действия пиретроидов в условиях эксперимента. Симптоматическое лечение таких больных в стационаре не обладает специфической направленностью, поэтому не дает желательной нормализации биохимических показателей. Использование в процессе лечения испытанного в эксперименте комплекса БАВ снижает содержание в крови больных пирозумной и молочной кислоты, повышает активность ферментов цикла трикарбоновых кислот, что позволяет считать БАВ важным дополнением симптоматического лечения при хронических отравлениях пестицидами.

**SCIENTIFIC COUNCIL 16.07.2013.Tib.17.03 at TASHKENT MEDICAL
ACADEMY on AWARD of SCIENTIFIC DEGREE of DOCTOR of
SCIENCES**

**A RESEARCH INSTITUTE OF SANITATION, HYGIENE AND
OCCUPATIONAL DISEASES**

KHAMRAKULOVA MUKADDASKHON ASKAROVNA

**HYGIENE ASPECTS AND APPROACHES FOR CORRECTION
METABOLIC PROCESSES IN THE BODY BY EXPOSURE TO
PESTICIDES GROUPS PYRETHROIDS**

**14.00.07 – Hygiene
(medical sciences)**

ESSAY OF A DOCTORAL THESIS

Tashkent – 2016 year

The subject of doctoral dissertation is registered the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number 30.09.2014/Б2014.5.Tib378

Doctoral dissertation was carried out at the Institute of sanitation, hygiene and occupational diseases

Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page to address (<http://webmail.tma.uz>.) and an information-educational portal “ZiyoNet” to address (www.ziynet.uz)

Scientific consultants: **Iskandarova Gulnoza Tulkunovna**
Doctor of Medical Science, professor

Official opponents: **Momoko Chiba**
Doctor of Medical Science, professor

Fridman Kirill Borisovich
Doctor of Medical Science, professor

Ponomaryova Lyudmila Aleksandrovna
Doctor of Medical Science, professor

Leading organization: Chairman of the board of the Brandenburg Institute for the development and support of technology and innovation in Strausbe

Defense will take place «___» _____ 2016 at _____ at the meeting of scientific council number 16.07.2013.Tib.17.03. at the Tashkent Medical Academy (to adress: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Farobi street, 2. Phone/fax: (99871) 150-78-25, e-mail: tta.2005@mail.ru).

Doctoral dissertation is registered in Information-resource centre at Tashkent Medical Academy № _____, it is possible to review it in IRC (to adress: 100109, Uzbekistan, Tashkent, Farobi street, 2. Phone/fax: (99871) 150-78-25).

Abstract of dissertation sent out on «___» _____ 2016 year
(mailing report № _____ on _____ 2016 year)

G. I. Shayhova
Chairman of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD, professor

N. J. Ermatov
Scientific secretary of scientific council on award of scientific degree of doctor of sciences, MD

Sh. S. Bahritdinov
Chairman of scientific seminar under scientific council on award of scientific degree of doctor, of sciences, MD, professor

INTRODUCTION (Annotation of the doctoral dissertation)

Topicality and demand of the subject of dissertation. In agriculture all over the world is more than one third of the total employed population. In European countries, 10-20%, in the countries of Latin America, the Middle East and the CIS agricultural works about 20-30% of the employed population. According to WHO data, each year due to the action of pesticides in the world comes from 500 thousand to 2 million accidents, of which 10 to 40 thousand - with fatal. In a number of countries around the world the problem of preserving the health of the working population in contact with pesticides in various sectors of agriculture is not only one of the major issues in human ecology, but also the main problem in health system. In developing countries, cases of poisoning are registered where poorly educated or not educated agricultural workers who do not have any knowledge of their dangers and how to use pesticides. The risk of pesticide poisoning in the areas with their intensive use - more than 1 on 1 thousand people.

Taking into account, that the chemical crop protection products – pesticides in agriculture of the Republic of Uzbekistan are applied basically in the hot period of year (June - August), the development of safety using conditions for human of chemical substances in agriculture at high air temperature is necessary. Researches on studying of many aspects of the mechanism of biological effect of modern pesticides, including such as decis, karate, cypermethrin, can't be considered as exhaustive. In particular, pathogenetic measures of prevention, treatment and early diagnosis of intoxications by these pesticides in the conditions of high air temperature aren't developed at all. The performance of complex biochemical researches on study of the combined influence on the body of pesticides in combination with high air temperature will allow to estimate necessity in carrying out for these conditions of pathogenic prevention, treatment of intoxications and acceleration of adaptation-accommodation processes in the body, as well as development of the coefficients and corrections to MAC of the used pesticides. Development of pathogenetically confirmed specific preventive and therapeutic measures in intoxication by modern pesticides under the conditions of high air temperature has not only medical and social significance.

This dissertation work will promote a solution of the tasks defined in Laws of the Republic of Uzbekistan "About protection of the atmospheric air", "About protection of public health", "About quality and safety of foodstuff" for the purpose of ensuring sanitary and epidemiologic wellbeing of the population.

Conformity of the research to the priority directions of science and technologies development of the Republic of Uzbekistan. The dissertation work is carried out according to the priority directions of science and technologies development of the Republic of Uzbekistan under the State Scientific and Technical Program №6 "Medicine and Pharmacology" GNTP-6-10 "Development of new technologies, prevention maintenance, diagnosis, treatment and rehabilitation of human diseases".

Review of the international scientific researches on the dissertation theme. Research dedicated to the hygienic aspects and methodical approaches to correction of metabolic processes in the body at influence of pesticide pyrethroid group are conducted by leading research centers and universities of the world, including Colorado State University, University of Rochester Medical Center, University of California, Harvard University, Sinai Medical Center, Department of Environment and Health, Rollins School of Public Health at Emory University (USA), University of Edinburgh (England), University of Pavia (Italy), University of Murcia (Spain), Pukong National University (Korea), Punjab Agricultural University (India), Baikal institute of Nature management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Russian Federation), Research institute of sanitation, hygiene and occupational diseases, institute of the Chemistry of Plant Substances (Uzbekistan).

According to results of these researches were received the scientific data on the characteristic of a toxic effect of pyrethroid pesticides on a human body and possibilities of their use in agriculture to increase harvesting capacity, and also modern methods were designed to reduce acute and chronic pesticide poisoning (University of Murcia); the studies have established a safety using of 250 pesticides (Colorado State University, University of Rochester Medical Center, University of California, Harvard University, Sinai Medical Center, Department of Environment and Health, Rollins School of Public Health at Emory University (USA)); there were developed the modern methods for studying of pesticides toxic effect, identified the disorders of metabolic processes in the body (Baikal Institute of Nature Management Siberian branch of the Russian Academy of sciences (Russia)); a large clinical material (573 cases) of acute poisoning of people with pyrethroids (deltametryn, fenvaleraty, tsipermetryn) with clinical manifestations of nervous system damage, gastrointestinal tract and liver was analysed (Pukong National University, Punjab Agricultural University).

The world scientific centers current performed the following priority research concerning on use of pyrethroid pesticides, including: development of the maximum allowable concentrations of pesticides for use in agriculture; study of toxic mechanism effects of pesticides on the body at high air temperature; techniques development for correction of metabolic processes at high air temperature; wide use of scientifically evidence-based methods of diagnosis, prevention and patogeneitic treatment of poisonings with pesticides on the basis of an individual approach.

Degree of study of a problem. In the countries where agriculture is developed it is carried out researches on studying of influence of pesticides on a human body (Yu S., Tang S., Mayer G., 2015; Laborde A., Tomasina F., Bianchi F., etc., 2015). It is known that the increased air temperature, as a rule, accelerates development of toxic effect (Guerrero-Bosagna C., Jensen P., 2015; Lima M., Cardoso D., Soares A. et al., 2015) that animals' sensitivity to poison increases under influence on an organism of high air temperature; under the pesticides influence thermal control process is broken, and at pesticides influence with

simultaneous physical activity intoxication is proceed more hard (Ismail A., Rohlman D., Abdel Rasoul G., 2010; Hamitova R.Ya., Mirsaitova G.T., 2014).

An organism adaptation to high temperatures of external environment is affected the low-studied processes of a cellular metabolism (Al Zadjali S., Morse S., Chenoweth J. et al., 2015; Del Prado-Lu J., 2015; Rakitskiy V.N., 2001). Considering that a high temperatures is one of the factors defining a functionality of various organs and systems (Hodgson E., 2007; Kamalov Z.S., Askarov T.A., 2004; Tutundzhan A.A., Alimbabayeva N.T., Mirkhamidov P., etc., 2006) an organism resistance to adverse influence factors, its working capacity and a health state in general, it is possible to consider that a studying of disorders mechanisms of metabolic processes under the pesticides influence in these conditions and development of pathogenetic regulation methods is an important new stage in an assessment of the importance of pesticides as environment factors in modern agriculture and in occupational health of our republic rural workers (Tursunov E.A., Dustmatov A.T., Murotov O.U. etc., 2006; Tukhtayev K.R., Tulemetov S.K., Zakirova N.B., etc., 2011).

According to studying scientific works of domestic and foreign scientists it was noted that in the previous studies no all impact regularities of various chemical and physical factors on a human body were revealed, approaches and methods active intervention in the processes occurring in an organism at pesticides influence were insufficiently developed. Evidenced effective methods of disorders correction of biochemical processes not only with medical, but also with the preventive purpose are almost unknown pathogenetic. Actually there are no the domestic researches considering impact on an organism of pesticides under the extreme temperature conditions characteristic for our republic.

Connection of the dissertation research with an orientation of research works of establishment where researches are conducted. The dissertation work has been carried out according to the plans of research works of the Research Institute of Sanitary, Hygiene and Occupational Diseases of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan: the P-14.3.11 project "Studying of mechanisms of development of the metabolic processes disturbances under pesticides influence of pirethroids group: development of the methods of deactivation, pathogenic prevention, therapy, early diagnosis of intoxication" and the A-9-010 project "Development of pathogenic prevention, early diagnosis and treatment of acute and chronic poisonings by chemical substances, used in agriculture of Uzbekistan in the conditions of optimal and high air temperature".

The purpose of research is detection of the main regularities of pesticides influence of pyrethroids group on the body in the conditions of optimal and high air temperature, development of the methods of pathogenic prevention, early diagnosis and treatment of intoxications by using the complex of biological active substances and establishment of necessary corrections to hygienic regulations of pesticides use in the conditions of high air temperature.

The goal of research has predetermined need of the solution of **the following tasks:**

to estimate quantitative levels of harmful chemical and physical factors on the basic workplaces and health state of the persons who are working with pesticides in the conditions of high air temperature;

to reveal features of functional shifts and disorders arising in the body of working with pesticides in a hot season;

to define in experiment on animals toxicity of pyrethroids – a decis, a carate, a cipermethrin - at optimum and high air temperatures;

to reveal in experiment on animals character of influence unitary and repeated intragastric exposure of pesticides of pyrethroids group in the conditions of normal and high air temperature in sublethal ($3/4 LD_{50}$) and toxic ($1/20 LD_{50}$) dozes on some biochemical processes: carbohydrate-energy, protein and nucleic metabolisms in the tissues and subcellular fractions of the liver, mucous membrane of the small intestine and blood (the basic animals groups);

to determine in experiment possible diagnostic tests for identification of initial manifestations of the pyrethroids effects on the body and necessity of use a corrections to admissible concentration of the used pesticides in the conditions of high air temperature;

to reveal methods and techniques of specific prevention and treatment of intoxication by correction of metabolic shifts arising at pesticides effect – pyrethroids by application into body of using in the medicine of biologically active substances;

Survey item. There were 3 kinds of pyrethroids pesticides, 117 persons who are having a contact with pesticides and 104 patients with intoxications caused by the studied pesticides, and also experimental animals – 1120 white outbread rats and the biological active agents used for correction of metabolic processes.

Research subject - features of toxic properties of pesticides and biochemical changes of blood, serum of blood, animals' organs in the conditions of influence of pesticides and high air temperature.

Research methods. When carrying out scientific researches sanitary and hygienic, toxicological, biochemical and statistical methods were used.

The scientific novelty of dissertation is as follows results which were received:

it has been established, the diagnostic importance of definition of the mechanism of biological processes at associated exposure of pyrethroids pesticides and a temperature factor at the molecular, cellular, subcellular, tissue and organ levels, it has been defined the disorders in cellular organelles of a liver and a small intestine;

it has been ascertained the interrelation of effect mechanisms of pyrethroids pesticides and high air temperature, degree of a discoordination of the metabolic processes in an organism depending on a type of pesticides and a temperature factor;

it has been proved that thanks to a complex of the biochemical tests, interrelations and interdetermination of metabolic shifts at effect of a pyrethroids

pesticides group and the high air temperature for the first time revealed, it has been noted an acceleration and a strengthening of the processes, methods of pesticides deactivation;

it has been developed the new methods of diagnostics of initial manifestations of the combined influence of high air temperature and pesticides on an organism;

it has been developed the methods of deactivation of pesticides, pathogenetic prevention and treatment of poisonings with pesticides by regulation of metabolic processes are developed.

The practical results of research. Biochemical indicators and tests has been developed for identification of early signs of toxic pesticides influence, and also the recommendations concerning correction of metabolic processes taking into account pathogenetic mechanisms of emergence of disorders; the additional treatment of intoxications pesticides-pyrethroids on the basis of use of the complex of biological active agents which is previously tested in experiment has been offered.

Using of the developed recommendations will allow improving a workers health state of working with pesticides, to rise at them adaptable mechanisms and protective and adaptive reactions of an organism, to accelerate a medical effect and to achieve decrease in frequency of chronic intoxications during the work with pesticides – pyrethroids.

The reliability of the received results is proved by sufficient number of the examined workers, patients, experimental animals, and also using of widely approved sanitary and hygienic, toxicological, biochemical and statistical methods of the survey.

Comparison of the received results to foreign and domestic research study's findings, validity of conclusions and the conclusions is confirmed the reliability of the received results.

Scientific and practical importance of the received results. The theoretical importance of the work was caused by detection of dependence of metabolic shifts in animals' organism by physical and chemical factors, taking into account a role of high air temperature. The mechanism of biological processes at the pesticides influence - pyrethroids and a temperature factor at the molecular, cellular, subcellular, fabric and organ levels was for the first time studied, disorders in cellular organelles of a liver and a small intestine were defined.

The practical importance of the work was caused by definition of extent of biochemical changes in a liver and a small intestine at impact on an organism of chemical and extreme temperature factors of environment, and also the possibility of correction of metabolic processes by application to an organism of adaptogens and other biologically active agents was defined. The obtained data is substantiation for application of specific agents of pathogenetic prevention of disorders by activation of biochemical processes and acceleration of processes of adaptation in an organism, and also for use of a number of biochemical indicators at identification of early signs of toxic influence of pesticides.

Realization of the results obtained. According to the research a number of methodical recommendations has been developed, were implemented in practical health care of the republic, including in the Republican Centers of the State sanitary and epidemiological surveillance, in clinic of Research institute of sanitation, hygiene and occupational diseases (submissions of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8H-3/36 of 13.01.2016). Implementation of the recommended outcomes in occupational patients with chronic professional intoxication by pesticides has led to a decrease in disability: 10-20%, patients from the II group are transferred to the III group of disability.

In practical health care five methodical recommendations submitted to reduce the toxic effect of pyrethroids pesticides group, including embedded in the practice of the Republican Center of State Sanitary and Epidemiological Surveillance, into practice clinic Research Institute of Sanitation Hygiene and Occupational Diseases. Implementation of the recommendations made it possible to reduce the length of stay of patients in hospital by 20% and the duration of temporary disability by 25% (submissions of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 8H-3/36 of 13.01.2016). Realization of recommendations has given also the chance to reduce terms of stay of patients in a hospital by 20% and terms of temporary disability for 25% ("Biochemical criteria for an early diagnosis of intoxication during periodic medical examinations of people working with pesticides group of pyrethroids", "Methods of determination of intensity of reamination of fabric cyclic amino acids α -ketoglutaric acid and their use for identification of pathological processes at intoxication pesticides of group of pyrethroids", "Some of the metabolic mechanisms of bioenergy and methods for the determination for an early detection of pathological processes in pesticide intoxication decis", "Features of a course of biochemical processes in pesticide intoxication by ciperfos, substantiation of methods of prevention and ways of treatment by biological active agents", "The mechanism of the toxic effect on the body of pyrethroids (a ciperfos, a cypermethrin, a cyhalothrin and a sumi-alpha), methods of prevention and treatment through the use of a decoction of rose hips, lipoic acid and pyridoxine").

Research results approbation. Results of work were reported at 19 scientific and practical conferences, 3 conferences of them with an International participation: "Technology transfer and innovation conference" (Pregue, 2012); "Workers' health" (Donetsk, 2011); "Actual questions of medicine" (Baku, 2013); at 16 Republican conferences: "Environmental protection and human health" (Tashkent, 2003), "Problems of environmental protection, ensuring ecological safety and population health" (Tashkent, 2004), "Actual problems of hygiene, sanitation and ecology" (Tashkent, 2004), "Hygienic aspects of public health care" (Tashkent, 2005), "Questions of environmental protection and ensuring ecological safety" (Tashkent, 2005), "Problems of health protection of school ages children" (Tashkent, 2005), "Actual problems of hygiene and ecology" (Tashkent, 2005), "Monitoring of an environment hygienic state and human health" (Tashkent, 2006), "Improvement of monitoring system and integrated management of environmental protection quality from anthropogenous pollution" (Tashkent, 2007), "Actual problems of hygiene, ecology and population health" (Fergana,

2007), "Theoretical bases of medico-environmental problems in Uzbekistan and its practical decisions" (Tashkent, 2009), "Hygienic problems of public health care at the present stage and a way of their decision" (Tashkent, 2010), at VIII and IX congresses of hygienists, health officers, epidemiologists and infectiologists of the RUz (Tashkent, 2005, 2010), "Actual problems of hygienic science and sanitary and epidemiologic service of Uzbekistan" (Tashkent 2011), "Actual problems of hygiene and sanitation in Uzbekistan" (Tashkent, 2012).

Publication of the research results. According to the thesis materials has been published 44 scientific works, 13 articles of them in national journals and journal articles, 5 articles - in international scientific journals, 26 abstracts and articles in collections of scientific conferences.

Structure and volume of the thesis. The dissertation consists of introduction, six chapters, conclusion, literature references and appendixes. The text has been enunciated on 194 pages, illustrated by 35 tables, 14 pictures and 5 appendixes.

MAIN CONTENTS of DISSERTATION

In the introduction the significance and actuality of the theme has been proved and the degree of its understanding has been characterized, the purpose and tasks of dissertation work, the objects and subject of research, conformity of a theme to priority directions of scientific researches in republic and connection with the plans of scientific works of the institute have been formulated, as well as there has been shown scientific novelty, scientific and practical importance and realization of the results of research, there are presented notions, conceptions submitted for defense, there are given characteristics of approbation of the results and structure of dissertation work.

In the first chapter «**Main hygienic and sanitary - toxicological aspects of application of pesticides**» of dissertation work presents data about the use of pesticides in the climatic geographical conditions of Uzbekistan, describes the features of the joint exposure to the hot climate and pesticides on mood and state of health, given the characteristics physical and chemical properties and toxicity of some pyrethroid pesticides group, presented data on antidote therapy.

In the second chapter «Research of the material, methods» of the dissertations there was shown that the program of investigations included three basic directions: study of working conditions and state of health of the persons working with pesticides, study of toxicity and mechanism of effect of pesticides from group of pyrethroids (decis, carate, cipermethrin) of the body of white rats under the conditions of optimal and high temperature of the air and study of clinical state of the patients with chronic intoxications due to exposure of the pesticides.

The study of hygienic working conditions at processing of the cotton with pesticides of group of pyrethroids – cipermethrin, decis, carate and ciperfod was performed in the farms of Tashlak region of Fergana province in the most hot

season –(July-August). For the characteristic of working conditions at application of pesticides there were used standard methods of evaluation of the parameters of chemical and physical factors: determination of the levels of pollution with pesticides of the ambient air of working zone with use of gas chromatograph of mark “Color-5”, as well as meteorological conditions – temperature, relative humidity and velocity of air according to GOST 7057-73.

The state of health of the persons working with pesticides (117 men) and 26 men of control group, was investigated by a method of interrogation, medical examination and determination of the arterial pressure; there were performed also biochemical investigations of the blood with determination of some parameters of carbohydrate-energetic metabolism (glucose, pyruvic and lactic acids, SDG, MDG, GDG) and with use of widely approbate methods of examinations (Krivchenkova R.S., 1971).

The experimental researches on study of toxicity and mechanism of action of pesticides were carried out on 1120 white rats-males in conditions of optimum and high temperature of air. The experimental researches had the purpose to study toxicity and mechanism of action of the most often used in the agriculture (especially in cotton-growing) in the republic of pesticides of group of pyrethroids (decis, carate, cipermethrin). The experimental part of work was performed at two kinds of temperature conditions: at effect of pesticides of optimal ($22,4 \pm 2,1^{\circ}\text{C}$) and raised ($38,5 \pm 3,3^{\circ}\text{C}$) temperature of air. The parameters of toxicity were determined and the estimation of influence of pyrethroids on the biochemical processes – carbohydrate-energy metabolism and functional state of mitochondria in the liver tissue, intestine and blood under condition of optimal and high temperature of air was performed. The groups of animals exposed to influence of high temperature, previously were adapted to conditions of high temperature of air within 15 days. All investigated parameters in experimental animals were compared to parameters in the animals of control group. The control animals were in vivarium under the same conditions, as experimental animals.

The chronic effect of pesticides-pyrethroids on the body of animals was studied in sublethal ($3/4 \text{ LD}_{50}$) and toxic ($1/20 \text{ LD}_{50}$) dozes. There were administered every year for 60-120 days into the stomach the emulsion of pesticides-pyrethroids under the conditions of optimal and high temperature of air. After ending experiences the rats were decapitated and quickly there were obtained liver and small intestine for study. All procedures were carried out under the conditions of cold at temperature $0-(+4)^{\circ}\text{C}$. At an estimation of carbohydrate metabolism there were measured glycogen, pyruvic and lactic acids in the blood, tissues in the liver and small intestine. At the estimation of the energy metabolism there were studied the processes of oxidation and phosphorilation of the substrates of the cycle of tricarmonic acids (succinate and β -ketoglutaric acid) (Sadikov A.U., Khamrakulova M.A., Iskandarova G.T., 1997; Berker J.B., Summerson W.H., 1941; Horeysid. и др., 1957), activity of enzymes of the cycle of tricarmonic acids –glutamatdehydrogenase (ГДГ) (Pokrovskiy A.A., 1968) malatdehydrogenase (MDG) (Sadikov A.U., Khamrakulova M.A., et al., 2004), succinatdehydrogenase (SDG) (Sadikov A.U., Khamrakulova M.A. et al, 2004) - enzyme of the respiratory

chain – cytochromoxidase (CHO) in the mitochondria of the liver and mucosa of small intestine (Krivchenkova R.S., 1971). In the homogenate, nuclear fraction and supernatant fluid of the liver and mucosa of the small intestine there were measured contents of nucleic acids (DNA and RNA) (Spirin A.S., 1958; Trudolubovs M.G., 1977) and quantity of common protein (Pokrovskiy A.A., 1969), as well as intensity of periamination of some cyclic aminoacids. The cellular organoids of the liver were isolated with method of differential centrifugation in the 0,25 M of saccharose solution containing 1 mM EDTA, pH-7,4 with double washing (Timofeevskaya L.A., Petrova L.P., 1999).

A separate series of experiences was carried out with the purpose of a substantiation of an opportunity of use of some biologically active substances for correction of metabolic processes in the body of animals which underwent the subacute effect of pesticides. The study of correcting effect on the metabolic processes of biologically active substances (BAS) (calcium pangamate, lipoic acid, potassium orotate, broths of fruits of a dogrose and root of licorice) at subacute poisoning of animals with pesticides was carried out under conditions of high temperature of air. The estimation of efficiency of BAS was carried out on the basis of research of the same parameters, which were used in the previous series of experiences.

The study of the state of health of the patients with chronic intoxications with pesticides was carried out in the Republican centre of occupational diseases PY₃ during 2005 - 2009. The condition of the patients was studied in two groups: the first group - 82 patients with chronic intoxications received the standard treatment, the second group - 22 patients - in addition to the standard treatment received a complex BAS (potassium orotate-0,5, lipoic acid – 0,5, calcium pangamate – 0,05, broth of a root of licorice and fruits of dogrose). The supervision over condition of the patients was performed constantly within 10-14 days, and laboratory examinations - the definition of glucose level, contents of pyruvic and lactic acids, quantity of the common protein, activity of enzymes of succinatdehydrogenase (SDG), malatdehydrogenase (MDG), glutamate dehydrogenase (GDG) and other parameters of blood - was defined at admission of the patients and at discharge from the hospital of the SRI of sanitary, hygiene and occupational diseases MH RUz. Determination of biochemical parameters was made in the laboratory of medical-biological investigations of the Scientific Research Institute of Sanitary, Hygiene and Occupational diseases of MH RUz.

The received data are subjected to statistical processing on the personal computer with use of a software package Microsoft Office Excel - 2010 with the built-in functions of statistic processing. The parameters "M", "m", "t" is designed. The statistical importance of distinctions of compared parameters was estimated by criterion of Student ($p < 0,05$).

In the third chapter **«the Hygienic characteristic of working conditions and the condition of health of the persons working with pesticides at cotton-growing»** there are submitted results of researches under the sanitary - hygienic characteristic of working conditions of the workers engaged in application of

pesticides-pyrethroids in cotton-growing, and the state of health of the persons working with pesticides.

The study of working conditions in persons working with pesticides has shown, that the greatest concentration of pyrethroids in a zone of breath was observed at processing of plants by a manual method (totally $1,54 \pm 0,54$ mg/m³), and the least concentration in the middle of field with cotton ($1,04 \pm 0,24$ mg/m³). In all cases the actual concentration of pesticides in a zone of breath of working with manual processing and tractor operators exceeded limiting - allowable meanings in some times (carate in 3-15 times, cipermethrin - 3-12 times). In the morning hours the concentration of carate and cipermethrin in zone of breathing of the patient fluctuated in a zone of a cabin of a tractor - within the limits of 1,4-3,2 mg/m³, at manual processing - 2,03-4,38 mg/m³, and in the evening time concentration of carate and cipermethrin in air of a working zone, accordingly, made 2,1-3,9 mg/m³ and 2,73-5,44 mg/m³.

The meteorological conditions during a work at cotton fields in the hot period of year have appeared to be adverse: in a cabin of the tractor operator temperature of air changed from 27 up to 42°C, and its relative humidity - from 24 up to 64 %; in the middle of a field within day temperature of air changed from 21 up to 41°C. In evening working hours the increase of temperature of air up to 34-40°C, decrease of speed of air movement of air up to 0,3 - 1,2 m/sec was marked. Such parameters, characteristic for an overheating microclimate, resulted in sharp increase of breathing and strengthening of sweating at working people that promotes increase of penetration of pesticides into body through respiratory organs and through the skin.

Among the complaints of the workers and tractor operators, engaged by processing of cotton plants with pesticides (117 men), prevailed symptoms showing change of neurological status: in 23 of them (19,6 %) there were revealed obvious symptoms showing damage of anxiety and tonus of vegetative nervous system and only at 9 surveyed (7,7 %) the phenomena of asthenia was not observed, there is revealed only vegetative dysfunction. It is necessary to emphasize, that at some workers (14 males - 12 %) was marked adjusting horizontal nistagmus.

The complaints showing damages of bodies of digestion often were marked: a nausea (11,1 %), periodic pains in the right hypochondrium (9,4 %), poor appetite (11,1 %). At research of abdominal cavity in 27 persons (23,1 %) there were revealed liver pains, in 7 persons – pains in the epigastral area, and in 7 persons – increase of the liver by 1,5-2 cm. Pains in the liver and increase were observed predominantly in persons with large (10-16 and more years) period of working with pesticides.

The damages in the heart area in some workers and machine-operator - sprayer, working with pesticides were characterized by the periodical pains occurred in the area of heart. The objective investigation in 7 males showed muffled heart tones, in 3 males- there was heard mild systolic noise of functional character in the top of heart area.

In the persons working with pesticides, with the experience of job from 1 year till 10 years maximal and minimal arterial pressure was reliably reduced, at the experience of job more than 11 years the change was insignificant. It testifies that at the worker with the smaller experience of job the vascular tonus reacts more actively to effect of pesticides in comparison with the persons having more long experience of job. It is possible, that in the persons with the long experience of job the age is of special importance.

At research of biochemical parameters in working persons during treatment of the cotton with pesticides-pyrethroids it was established that the concentration of glucose in blood of 53 persons was almost in 2 times higher, than in control group. On the average, it was at a level $4,66 \pm 0,13$ mmol/l, and in control group almost 2 times less - $1,66 \pm 0,13$ mmol/l ($p < 0,01$). At research of the contents of pyruvic acid in the blood of persons working with pesticides for 11-15 years, it was noted its increase to 169,4 % in comparison with control group ($p < 0,05$); the concentration of lactic acid in the blood serum was also increased and accounted, on the average, $2,8 \pm 0,1$ in indication of control $2,21 \pm 0,09$ mmol/l ($p < 0,010$).

The study of activity of enzymes of a cycle of tricarbon acids –GDG,SDG and MDG – revealed reduction of the GDG activity in 40,2% of studied (47) persons, in 13 persons (11,1%) activity of enzymes insignificantly increased, in the rest persons it was in the limits of control. Activity of SDG in the blood serum reduced to 27%, activity of MDG in comparison with control group a little raised.

On the basis of the received data it is possible to reach the conclusion, that in machine-operators and other persons during working with pesticides in the summer period there were observed rather marked disorders of the carbohydrate metabolism, expressed in the increase in glucose catabolism and decrease in velocity of oxidative-restorative process, that resulted in accumulation of pyruvic and lactic acids due to incomplete utilization of these substances in the cycle of tricarbon acids. The excess of underoxidated products of carbohydrate metabolism contributed to development of metabolic acidosis that resulted in increase in toxic effect of pesticides-pyrethroids.

In the Fourth chapter of dissertation work «**Toxicity and mechanism of effect of studied pyrethroids under the optimal and high temperature of the air**» there are presented data about characteristic of acute toxicity of studied pesticides for various temperature conditions, state of activity of hydrolytic enzymes of the small intestine in acute effect of pesticides on the body under conditions of optimal and high temperature of air. The mechanism of effect of pyrethroids in acute and chronic poisoning under conditions of optimal temperature and in associated effect of pesticides and high temperature of the air has been studied.

The study of pesticide toxicity in the sharp experience was performed with determination of average lethal dose (LD_{50}) of decis, carate, cipermethrin under the conditions of temperature of air 22 and 38°C. The values of LD_{50} showing degree of acute toxicity of the above-mentioned pesticides at temperature of air 22 and 38°C, are presented in table 1.

Table 1**Acute toxicity of some pyrethroids in optimal conditions and high temperatures, mg/kg**

	Of the mean dose (LD ₅₀) mg/kg			Change toxicity at 38 ⁰ C, (%)
		own research		
		22 ⁰ C	38 ⁰ C	
Decis	128,5-138,7	155,0 (128,0÷187,5)	82,5 (53,9÷126,2)	188
Karate	144-244	62,5 (53,0÷73,7)	33,5, (24,3÷46,2)	186
Cypermethrin	250-300	278,0 (243,8÷316,9)	172,0 (100,6÷294,0)	162

From the table it is visible, that LD₅₀ of studied pyrethroids in optimal temperature of the air was almost 2 times less than under conditions of the raised temperature of the air.

Thus, the result of sharp experience confirms, that high temperature of air of an environment increases toxicity of pesticides including pyrethroids decis, carate and cipermethrin.

The research of mechanisms of the effect of high temperature of the air of the environment on the liver and small intestine in the adapted animals did not undergo the effect of pesticides (control group) with assessment of changes of the functional state of mitochondria, indicates about inhibition of the electron transport in the respiratory chain. This is confirmed by lower velocity of respiration of mitochondria in the liver and intestine mucosa in the animals, inhibition of the activity of digestive enzymes. At the high temperature of the air in the animal organism there was observed inhibition of energy accumulation, because coefficient of phosphorylation activity (ADP/O) reduced. There was noted increase producing of lactic and pyruvic acids, insignificant decrease in the blood of glycogen content and inhibition of the activity of oxidative enzymes of the cycle of tricarbohydrate acids. In the mitochondria of the liver and mucosa of small intestine there was registered reduced absorption of oxygen, inhibition of the activity of a number of dehydrogenases (GDG, SDG, MDG) and respiratory enzyme (CCO).

Thus, under influence of high temperature of air in the body of experimental animals there is found damage of adaptation system, that is shown in one more essential inhibition of the enzymes of the cycle of tricarbon acids, inhibition of the intensity of the tissue respiration and oxidative phosphorylation. In result there is an accumulation of underoxidized products of the process of glycolysis in the liver and small intestine. If in these conditions the body is exposed also to effect of pesticides, the changes of these processes can be essentially more significant. This assumption is completely confirmed by our further experimental researches.

At study of the mechanism of effect of pesticides in the sharp experiences it was appeared, that the most characteristic in the effects of carate and other pyrethroids (decis, cipermethrin) was the inhibition of the activity of esterases, in particular, intestinal dipeptidase. At a sharp poisoning the activity of studied intestinal enzymes reliably decreased, particularly amylase activity. At the single effect of pyrethroids under the conditions of comfort in the liver and small intestine there was observed disorder of carbohydrate metabolism in the initial period of investigation (24 and 48 hours). The greatest changes of biochemical processes were observed in the tissue of liver.

At chronic poisoning of animals with carate, decis and cipermethrin in conditions of optimum and high temperatures of air the activity of enzymes also slightly inhibited, and it is interesting that for various parameters the level of changes is also different: these changes in the greater degree concern pyruvic acid. It, obviously, is connected to a various functional condition of digestive system in different terms of adaptation of the body to influence of pesticides in acute poisoning.

Thus, the investigated pyrethroids (decis, carate cipermethrin) induce significant shifts in activity of intestinal enzymes which results in disorder of utilization of the ingredients of food, for the first time, of the nutritional proteins and carbohydrates.

Under influence of insecticides - pyrethroids both under the conditions of meteorological comfort and in high temperature of the air there was observed the essential accumulation of pyruvic and lactic acids and decrease in glycogen level in the liver and intestinal mucosa. The increase of concentration of pyruvic and lactic acids in a mucous of the small intestine, evidently, connected to stimulation of catabolic processes and decrease in exchange power of the cycle of tricarboxylic acids. Under the conditions of high temperature of air the glycolytic splitting predominantly by anaerobic way and inhibition of the oxidative processes was more expressed, than at optimum temperature.

At repeated influence of pyrethroids during three - four months in a doze $1/20$ LD₅₀ under conditions of normal and high temperature of air there was noted the increase of the glycolytic splitting and increase of the level of pyruvate and lactate in blood and in the tissues of the organs of the digestive system. The greatest accumulation of the final products of anaerobic glycolytic splitting was observed in blood and tissue in the liver, then the proximal and distal sites of the small intestine go in order of decrease.

Indicative for chronic action of pesticides is the disturbance of energy metabolism. In mitochondria of the liver and in the mucosa of small intestine in effect of pesticides - pyrethroids there were revealed changes of the energy metabolism expressed in the dissociation of the processes of oxidation and phosphorylation. One of the possible reasons of this is the change of the mitochondria membrane permeability under the effect of pesticides in the conditions of optimal and particularly high air temperature.

These data allow to suggest, that at intoxication with pyrethroids at different temperature conditions the damages of mitochondria of the liver and mucosa of the

small intestine were noted which were expressed as disturbances of bioenergy processes, and these changes were more essential, than at influence on animal only of raised temperature of air.

Taking into account similarity of changes of the investigated biochemical processes at action of pyrethroids, their influence on nitrogenous exchange and the exchange of nucleic acids, at chronic influence on experimental animal as the representative of pyrethroids there was investigated decis in a doze of 7,75 mg/kg. The state of nitrogenous metabolism we studied on the basis of measurement of protein content in the subcellular fractions of the liver and the mucosa of small intestine, and transaminase activity of cyclic aminoacids.

Definition of activity of transaminases of cyclic aminoacids (histidine, thyrosine, tryptophan and phenylalanyl) under influence of decis under temperature 22°C showed that reliable changes of intensity of peregmination occurred in all the amino acids, but these processes were observed with high degree of reliability mostly well in the liver mitochondria. It could not be reflected in synthesis of protein and nucleic acids, that was evidently demonstrated on fig. 1, on which the results of researches of the contents of protein for one of the studied biomedias – homogenate of the liver cells. At single effect of sublethal dose of the preparation (3/4 LD₅₀) the contents of protein in the substrate in 1-2 days accounted 59,2 - 61,6 % from control values (P<0,01), on 7 days - 68 % (P<0,05).

At chronic effect of the preparation on 30 day the contents of protein in homogenate has decreased to 76,7 %, on 120 day - up to 62 % in comparison with the control (P<0,01).

In parallel with decrease of the total protein in the subcellular fractions of the liver cells we noted marked reduction in the substrates of nucleic acids (DNA, RNA).

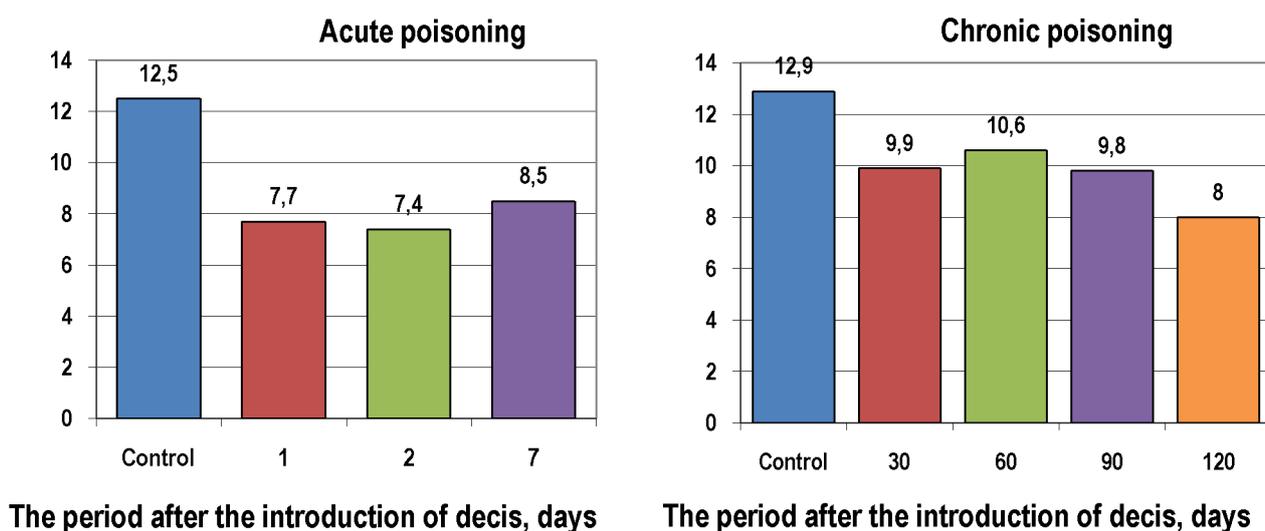


Fig. 1. Protein content of homogenates of liver cells decis when exposed to conditions of air temperature 38°C, mg%

At chronic effect of decis in a doze of 7,8 mg/kg under conditions of optimum temperature the reliable in relation to the control decrease of the contents of nucleic acids in the studied substrates was found on day 30 of researches (by 34,5-

37,6 %) with the further aggravation of changes to 60 day (38,6-48,3 % below the control values). Under the conditions of temperature 38°C the changes were deeper: for 30 days - by 34,8-35,9 %, for 60 days - by 38,2-42,6 % is lower than parameters of the control ($p < 0,05$ - $< 0,01$) (tab. 2).

Table 2

The content of nucleic acids in the liver subcellular fractions in multiple poisoning decis in optimal conditions and high temperatures, mg / 100g, M ± m

Days	Groups	Cell homogenate		The kernel cells	
		DNA	RNA	DNA	RNA
The optimum temperature (22°C)					
30	Control	4,02±0,24	5,40±0,42	3,52±0,31	5,37±0,42
	Decis	2,51±0,30***	3,85±0,56*	2,27±0,16***	3,57±0,29***
60	Decis	2,47±0,23***	2,79±0,47***	2,33±0,12***	2,98±0,35***
High temperatures (38°C)					
30	Control	3,40±0,24	3,86±0,21	3,33±0,19	3,48±0,16
	Decis	2,18±0,12***	2,37±0,13***	2,38±0,08***	2,27±0,09***
60	Decis	2,10±0,18***	2,53±0,16***	1,91±0,19*** [^]	2,53±0,19***

Note: * - the differences with respect to the data of the control group significant (* - $P < 0,05$, *** - $P < 0,001$); - Differences regarding these significant 30 day ([^] - $P < 0,05$)

The changes, revealed by us, specify that one of mechanisms of toxic effect of pesticides of group of pyrethroids is the damage of metabolism of nucleic acids and functional activity of protein synthesizing systems of the cells of the digestive organs.

The carried out researches simultaneously have shown, that the contents of DNA and RNA as key elements of regulatory system, is a sensitive parameter of protein synthesizing function under conditions of chronic effect on the body of pesticide decis.

Thus, pesticides - pyrethroids disorganize a normal course of processes of transport through biological membranes, break the receptor functions of the biomembranes, change the quantity of substrates at the various stages of glycolysis and oxidizing phosphorylation. Due to inhibiting effect on the enzymes activity, regulating the main stages of the biosynthesis and nucleic acids, pesticides significantly damage coordination between metabolism and synthesis of proteins and nucleic acids in the cells.

Under conditions of high temperature of air pyrethroids provide more marked toxic effect on the body of experimental animals with significant biochemical and physiological disorders. In this connection in the hygienic normalization of pesticides, used in the cotton growing, there is required differential approach to the development of limiting allowable concentration (LAC) with taking into account their effects under high temperature of air (introduction of the correcting coefficient 1,48) According to the literature data LAC for decis accounted

0,5mg/m³, carate and cipermethrin 0,1 and 0,2 mg/m³, respectively. Because of increase of toxic effect of pyrethroids – decis, carate and cipermethrin – under conditions of high temperature we recommend reduction of the limiting allowable concentrations in the air of working zone: for decis – to 0,27 mg/m³, carate – 0,054 mg/m³ and cipermethrin - 0,12 mg/m³.

In the fifth chapter «**Experimental substantiation of the opportunity of correction of metabolic disorders in view of the mechanism of effect of pesticides-pyrethroids**» of dissertation work there are presented results of experimental confirmation for the use of the complex of biologically active substances (BAS) with the purposes of correction of metabolic disorders in the body of experimental animals at exposure of pesticides-pyrethroides under conditions of optimal and high temperature of air.

The unidirectional character of changes of the integrated parameters of carbohydrate and protein metabolism in blood of the persons working with pesticides-pyrethroids, and in blood of experimental animals exposed to exposure of pesticides, indicated about similarity of the main mechanisms of occurrence and development of metabolic changes both in the body of experimental animals and in the human body. It dictates necessity of development of measures for the prevention of unfavourable effect of pesticides on the body of working persons with the account of pathogenic bases of their action on organism. We solved this task with use of a complex of biologically active substances for restoration of biochemical processes: Broth of fruits of a dogrose (for normalization of oxidative-recovering processes), calcium pangamate (for activation of a respiratory system), lipoic acid (for activation of metabolic processes and desintoxication), potassium orotate (for stimulation of the nucleic acid metabolism and pesticide desintoxication) and broth of a root of licorice (for regulation of the metabolism). We recommend the complex of treatment for one day which consists of 50mg/kg of lipoic acid and calcium pangamate, 100 mg/kg of potassium orotate, 1 ml of broth of the fruits of dogrose and licorice roots per 100 g of body mass of animals (10 g per 200 ml of boiled-water).

The estimation of efficiency of the given complex was carried out on experimental animals after single treatment with studied pesticides. The efficacy of complex BAS was determined by change of parameter LD₅₀ and normalization of those parameters, change of which was most characteristic for intoxication induced by studied pesticides (tab. 3).

It was established, that the proposed complex BAS expressed marked detoxicating properties significantly reducing LD₅₀ of the studied pesticides.

The correction of a level of metabolic processes in the body of metabolic processes in body of experimental animals, treated with pyrethroids, by introduction of the complex BAS provided restoration of anaerobic glycolysis, that resulted in brining the level of pyruvic and lactic acid nearer to the control level (fig. 2).

Table 3.

The impact of BAS on the toxicity of pesticides decisa, karate and cypermethrin

Name of components	Of the mean dose (LD ₅₀) mg/kg	Effect in %
Decis	156 (128÷187,5)	-
Decis+complex BAS	252 (219÷289,8)	62,6
Karate	62,5 (53÷73,7)	-
Karate + BAS complex	92 (78,6÷107,6)	47,2
Cypermethrin	278 (243,8÷316,9)	-
Cypermethrin + BAS complex	412 (371÷457,3)	48,2

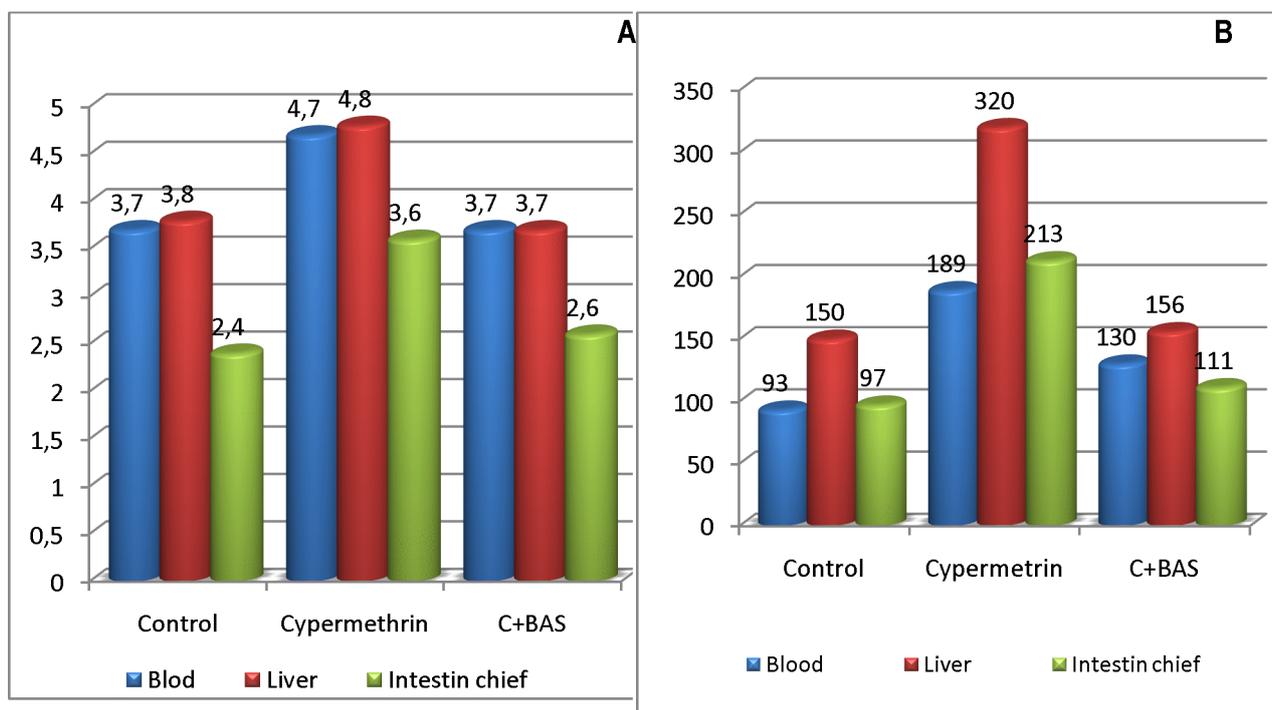


Fig. 2. The content in biological media breast (A) and pyruvate (B) by repeated acid poisoning cypermethrin and the impact of the BAS (t = 38°C) for 30 days, mmol/l

The experimental researches of a functional state of liver and small intestine in the experimental animals showed that in the process of acute and chronic poisoning with pesticides-pyrethroids with simultaneous administration of the complex of BAS preparations the level of DNA, RNA and protein in the subcellular elements of the liver and mucosa of small intestine increase and brought nearer to control values (fig.3, tab.4).

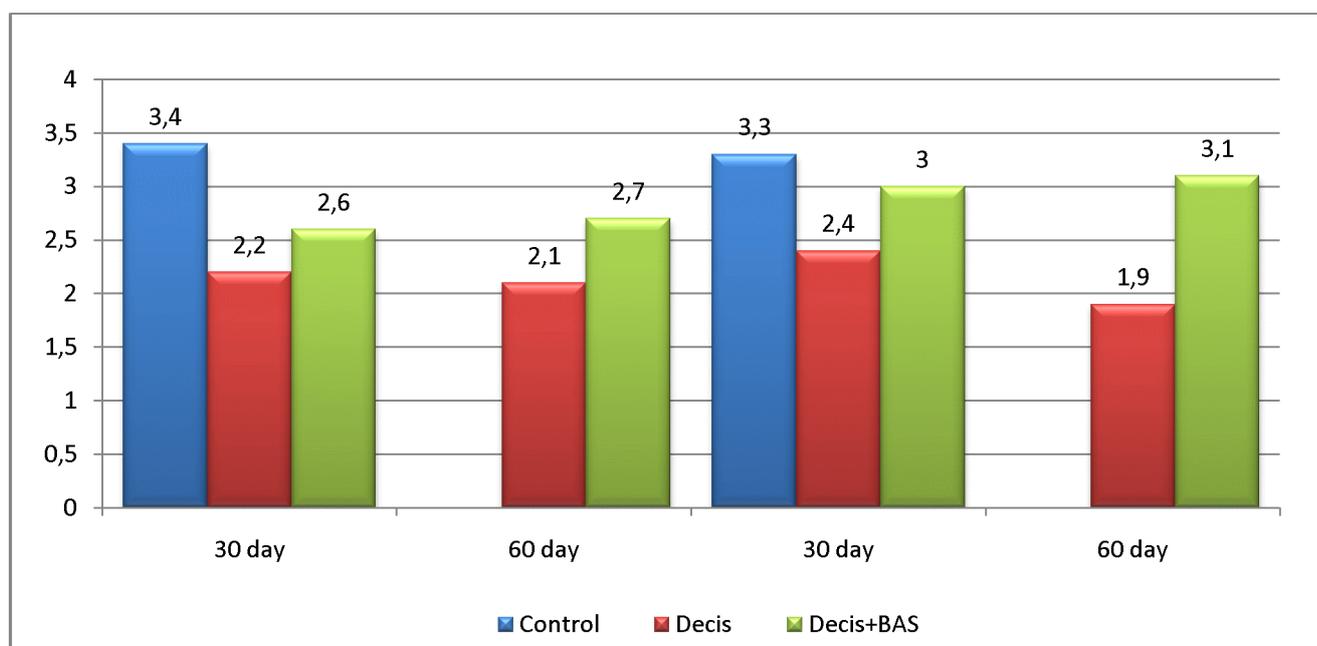


Fig. 3. DNA content in biological media ($t^{\circ} = 38^{\circ}\text{C}$) for chronic exposure in animals and detsisa BAC, mg/g

Table 4.

The impact of BAS on the protein content (g%) studied in subcellular fractions of the liver in laboratory animals

Shelf research	Animal group	liver homogenate		The kernel cells		The supernatant	
		M±m	P	M±m	P	M±m	P
60 day	Control	9,1±0,4		9,8±0,2		7,9±0,3	
	Decis	6,2±0,6	<0,001	7,5±0,5	<0,001	7,0±0,3	<0,05
	Decis + BAS	7,2±0,5	<0,01	8,7±0,7	>0,05	8,4±0,8	>0,05

These data confirmed that joint administration of pesticides (decis, carate, cipermetrin) and complex BAS stopped effect of pesticides on the nucleic acids and protein, that to a greater or lesser extent provides normalization of their contents in the body.

In the sixth chapter «Study of clinical condition of the patients with chronic intoxication with pesticides and assessment of the proposed methods for correction of disorders» of the dissertations there are resented data about assessment of the clinical efficacy of the above-mentioned biologically active substances in the patients with chronic poisoning with pesticides. The analysis of biochemical and functional parameters in the patients was performed at their admission to the clinic and before discharge from the clinic.

Study of a clinical condition in 104 patients with chronic intoxications due to effect of pesticides showed that in patients working with pesticides-pyrethroids

there were observed mostly often symptoms of the astheno-vegetative and astheno-neurologic character.

At examination of the state of internal organs there were found frequent changes in the organs of gastrointestinal tract: nausea, periodical pains in the right hypochondrium, poor appetite, pains in the epigastric area, abdominal distention (57,7% of the patients). Increase of the liver by 1-2 cm was noted in 64,4% of studied persons. Increase in level of the total bilirubin was registered in 24% of patients and in 28,8% of these patients this parameter was at the upper limit of the norm. During study of the serum enzymes there was revealed clear hyperfermentation. There was found increased contents of lactic (by 14%) and pyruvic (by 33%) acids in the majority of patients.

For correction of metabolic processes in the body of patients with chronic intoxication with pesticides the patients were divided into 2 groups, one of which (51 persons) additionally to symptomatic treatment received complex BAS, tested in the experiment. Before the discharge from the clinic there was performed evaluation of the efficacy of the BAS administration taking into account changes of biochemical and functional parameters.

The received results allow conclusion that the use of the recommended complex of preparation has favourable effect on the dynamics of biochemical processes in the persons working with pesticides. This effect is expressed in the normalization of the intensity of the processes of aerobic oxidation. The data obtained indicate about rationality of the use of the complex of biologically active substances in purpose of pathogenic prevention and therapy of the poisonings with pesticides.

The biochemical parameters, offered by us and tests for revealing of early signs of toxic effects of pesticides as well as recommendations concerning correction of the metabolic processes with taking into account of pathogenic mechanisms of the occurrence of their disorders may be used during working with above-shown pesticides.

THE CONCLUSION

1. The application of pesticides-pyrethroids in the agriculture of Uzbekistan creates severe enough working conditions : the concentration of pyrethroids in the air at basic workplaces increased 3-15 times than limited allowable concentrations (LAC), and temperature of air during treatment reaches 37-41°C.

2. In the persons engaged in treatment of the cotton plants there were revealed complaints 1,5-5 times more often than in control group (without contacts with pesticides) showing the functional disorders in the organs of digestive system and the central nervous system.

3. The blood biochemical examinations in practically healthy persons performing treatment of the growing cotton with pesticides –pyrethroids allows identification in their body lowering of the velocity of oxidative-recovering processes and increase in processes of glycolysis: in 50% of studied persons there

was revealed reduction of the enzymatic activity of the cyclic tricarboxylic acids, reduction in the blood content of glucose and almost 2-fold increase in concentration of pyruvic acid.

4. While effect of pesticides-pyrethroids on the organism of experimental animals under the conditions of high temperature of the ambient air (38°C) their toxicity is acutely increased: the value of LD₅₀ of pyrethroids decis and carate reduced 1,9 times, cipermethrin – 1,6 times.

5. At the acute effect on the experimental animal (single administration of 3/4 LD₅₀) of the pesticides-pyrethroids (decis, carate, cipermethrin) during 48 hours at temperature 22°C there is observed reliable reduction in activity of digestive enzymes recovering to the control level only on the 7th day. The multiple effect of pyrethroids (in dose 1/20 LD₅₀) activity of digestive enzymes also reduces with deepening of the process during increase in length of treatment. The associated exposure of pyrethroids and high temperature of ambient air (38°C) aggravate process of inactivation of the intestinal enzymes (to 60-80% from the control values).

6. Pesticides-pyrethroids at the acute poisoning damage of carbohydrate-energy metabolism in the body of experimental animals, that expressed by increase in contents of the lactic and particularly pyruvic acid in the biomedica; these processes developed on the basis of reliable reduction (by 1,3-1,6 times) of the activity of oxidative-compensatory enzymes (GDG, SDG, MDG). In contrast to the other parameters the raise of temperature of air had no significant effect on them.

At chronic exposure to the pyrethroids (in dose 1/20 LD₅₀) in the biomedica (particularly in the liver) there was noted mainly increase in contents of pyruvic acid; and the more marked effect was noted in cipermethrin. Increase in concentration of pyruvic acid in all variants of experiments allows recommendation of its identification as diagnostic test in diagnosis of the pathological processes.

7. Both in acute and in chronic effects of pesticides-pyrethroids at optimal and high temperature of air there were revealed significant disorders of the parameters of tissue respiration and oxidative phosphorylation in the body of experimental animals. In this case the velocity of oxidation of the substrates in the various metabolic states significantly reduces as well as the proportion ADP/O in the chronic experiment (0,9-1,4 in control 1,9±0,1) also reduces. It allows to consider that the tissue respiration and oxidative phosphorylation at the poisoning with pyrethroids appeared to be more sensitive to their effect.

8. The most significant changes in the body of experimental animal at study of mechanism of biological effect of pyrethroid were revealed at the state of nitrogenous metabolism and exchange of nucleic acids: in chronic effect of decis (1/20 LD₅₀) there is noted significant (by 42-74%) reduction in the biomedica of activity of transaminases (histidine, thyrosine, phenylalanin), that indicates about deep damage of preeamination; on this basis the contents in the biosubstrates of protein, DNA and RNA reduce acutely (in the liver homogenate to 62-77% from control). At the associated effect of decis and high temperature of air these changes significantly increased.

The results obtained allow suggest identification of DNA and RNA in the biomedica as sensitive indicator of the protein-synthetizing function.

9. Gain the biological effect of the combined impact of pyrethroids and increased of temperature of air allows to conclude that in developing the MPC pyrethroids in these conditions is necessary to introduce a correction coefficient on the level: for the pesticide decis – 1,69; Karate – 1,82; cypermethrin – 1,51. At high air temperature are recommended the MPC, accordingly, 0,3 mg/m³, 0,054 mg / m³ and 0,12 mg/m³.

10. For correction of the metabolic disorders, occurring in the body under effect of pesticides-pyrethroids it is required effect on the carbohydrate, energy and protein metabolism. The appropriate properties are characteristic for complex BAS, including calcium pangamat, potassium orotate, lipoic acid, broth of dogrose and licorice root; under the conditions of experiment this complex reduces by 38-47% toxicity of pyrethroids, activates to the levels of control of dehydrogenase (GDG, SDG, MDG), normalizes parameter ADP/O, increases activity of transaminases, protein synthesis and contents in the tissue homogenates RNA and DNA.

11. The persons with chronic intoxication due to pesticide effects have a lot of complaints showing disorders in the nervous system and organs of digestive system; results of biochemical investigations of blood in these patients indicated about disturbance of carbohydrate and protein metabolism and correspond to data, obtained during evaluation of the effects of pyrethroids under the conditions of experiment. The symptomatic treatment of these patients in the hospital has no specific direction, so doesn't result in expected normalization of biochemical parameters. The use during the process of treatment of the tested in the experiment of complex BAS reduces the contents of pyruvic and lactic acids in the blood of patients, increases in activity of the enzymes of cyclic tricarboxic acids, that allows to consider BAS as important addition to the symptomatic treatment in chronic poisonings with pesticides.

Эълон қилинган ишлар рўйхати
Список опубликованных работ
List of published works

I бўлим (I часть; I part)

1. Содиков А.У., Хамроқулова М.А., Букреева С.А. О состоянии обмена нуклеиновых кислот и белка в субклеточных фракциях печени и тонкой кишки при остром отравлении пестицидом децис // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. – Ташкент, 2003. - № 3. - С. 130-133. (14.00.00. №17).

2. Содиков А.У., Букреева С. А., Искандарова Ш.Т., Хамроқулова М.А. Динамика некоторых биохимических показателей белых крыс при хроническом отравлении децисом // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2004. - №3. – С. 30-32. (14.00.00. №17).

3. Содиков А.У., Хамроқулова М.А. Ферментативная активность тонкой кишки при воздействии пестицидов группы пиретроидов // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2004. - №3. – С. 69-72. (14.00.00. №17).

4. Хамроқулова М.А. К механизму нарушения энергетического процесса в митохондриях слизистой тонкой кишки при воздействии пестицида дециса // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2004.- № 3. - С. 95-99. (14.00.00. №17).

5. Содиков А.У., Хамроқулова М.А., Искандарова Ш.Т., Букреева С.А., Садиков У. А. Особенности влияния пестицида каратэ на обмен нуклеиновых кислот и белков в субклеточных фракциях печени и тонкой кишки // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2005. - № 1. – С. 187-189. (14.00.00. №15).

6. Искандаров Т.И., Хамроқулова М.А. Особенности биоэнергетических процессов в организме при воздействии пиретроидов и фосфорорганических пестицидов в условиях оптимальной и высокой температуры воздуха окружающей среды // Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг маърузалари. - Ташкент, 2005. - № 1. - С. 90-94. (14.00.00. №6).

7. Хамроқулова М.А. К вопросу о влиянии пестицида дециса в условиях высокой температуры воздуха на нуклеиновые кислоты и белок в субклеточных фракциях печени и слизистой оболочке тонкой кишки // Инфекция, иммунитет и фармакология. - Ташкент, 2010. - № 1-2. - С. 194–196. (14.00.00. №15).

8. Содиков А.У., Хамроқулова М.А., Искандарова Г.Т. Влияние пестицидов долзака и циперметрина на биоэнергетические процессы в митохондриях печени в экстремальных условиях // Бюллетень Ассоциации врачей Узбекистана. - Ташкент, 2010. - № 2. - С.61-63. (14.00.00. №17).

9. Хамроқулова М.А., Искандарова Г.Т. Особенности токсического действия пестицида циперметрина в условиях высокой температуры воздуха на биоэнергетические процессы слизистой биоактиваторов //

Токсикологический вестник. – Москва, 2010. - № 4. – С. 26-29. (14.00.00. №221).

10. Хамрокулова М.А., Искандарова Г.Т., Содиков А.У. Особенности влияния пестицидов (децис, долзак) на азотистый обмен в печени лабораторных животных // Проблемы биологии и медицины. – Самарканд, 2010. - №3. - С. 56-59. (14.00.00. №19).

11. Хамрокулова М.А. Нарушение ферментативной активности тонкой кишки при воздействии пестицида каратэ // Журнал теоретической и клинической медицины. – Ташкент, 2012. - №4. – С. 68-70. (14.00.00. №3).

12. Khamrakulova M. A. Enzymatic activity of the intestine in effect of pesticides of pyrethroid group // Medical and Health Science Journal. – Praha, 2012. - №10. - P. 23-27. (Universal Impact Factor - 0,4839).

13. Khamrakulova M. A. Characteristics of the effect of pesticide carate on the metabolism of the nucleic acids and proteins in the subcellular fractions of the liver and intestine // Medical and Health Science Journal. – Praha, 2012. – №13. - P. 12-15. (Universal Impact Factor - 0,4839).

14. Хамрокулова М.А. Клинические проявления у больных с хронической интоксикацией пестицидами, лечение путем коррекции метаболических нарушений // Теоретической и клинической медицины – Ташкент, 2014. - №1 С. 67-70. (14.00.00. №3).

II бўлим (II часть; II part)

15. Хамрокулова М.А. Состояние углеводно-энергетического обмена при отравлении пестицидом циперметрин в условиях высокой температуры воздуха и коррекция путем введения биологически активных веществ // Запорожский медицинский журнал. – Запорожье, 2011. Том. 13, №5. – С. 79-82.

16. Хамрокулова М.А. Особенности воздействия пестицида циперметрина на обмен веществ в слизистой оболочке тонкой кишки // Экологический вестник. – Ташкент, 2011. - № 3. – С. 11-12.

17. Содиков А.У., Хамрокулова М.А. Пестицидлар билан ишлайдиган шахсларни клиник текширувдан ўтказиш натижаларига доир масалалар // Экология хабарномаси. – Ташкент, 2011. - № 3. – С. 9-10.

18. Хамрокулова М.А. Нарушение углеводно-энергетического обмена в печени под влиянием пестицида децис и коррекция их введением биологически активных веществ // Профилактическая и клиническая медицина. – Санкт-Петербург, 2010. - №1 (34). – С. 43-47.

19. Хамрокулова М.А. Процессы переаминирования ароматических аминокислот при остром отравлении пестицидами // Охрана окружающей среды и здоровье человека: Материалы науч. практич. конф. - Ташкент, 2003. - С. 116-117.

20. Хамрокулова М.А. О механизмах токсического действия пестицидов группы пиретроидов (каратэ и дециса) // Актуальные проблемы гигиены, санитарии и экологии: Материалы науч. практич. конф., посвященной 70-

летию НИИ санитарии, гигиены и профзаболеваний. - Ташкент, 2004. - С. 91-93.

21. Содиков А.У., Букреева С. А., Хамрокулова М.А. Некоторые аспекты биологического действия на организм дециса в условиях острого отравления // Проблемы охраны окружающей среды, обеспечения экологической безопасности и здоровья населения: Сб. науч. трудов. - Ташкент, 2004. - С. 32-35.

22. Хамрокулова М.А., Искандарова Ш. Т., Элинская О. Л., Садиков А.У. Методы определения глутаматдегидрогеназ для выявления патологических процессов при интоксикации пестицидами группы пиретроидов // Проблемы охраны окружающей среды, обеспечения экологической безопасности и здоровья населения: Сб. науч. трудов. - Ташкент, 2004. – С. 105-110.

23. Содиков А.У., Хамрокулова М.А. Условия труда и состояние здоровья у лиц, работающих с пестицидом каратэ при обработке хлопчатника // Актуальные проблемы гигиены и экологии: Сб. науч. трудов. - Ташкент, 2005. - С. 25-29.

24. Содиков А.У., Хамрокулова М.А. Нарушения энергетического метаболизма в митохондриях печени под влиянием пестицида каратэ // Актуальные проблемы гигиены и экологии: Сб. науч. трудов. - Ташкент, 2005. - С. 51-55.

25. Содиков А.У., Хамрокулова М.А., Садиков У. А. Некоторые особенности биологического действия каратэ // Гигиенические аспекты охраны здоровья населения: Материалы науч. практич. конф. - Ташкент, 2005. - С. 108-109.

26. Хамрокулова М.А. Влияние каратэ на содержание компонентов углеводного обмена в крови // Гигиенические аспекты охраны здоровья населения: Материалы науч. практич. конф. - Ташкент, 2005. - С. 124-125.

27. Хамрокулова М.А. Изменение содержания белка в субклеточных органоидах печени и слизистой тонкой кишки при остром и хроническом отравлении пестицидом // Вопросы охраны окружающей среды и обеспечения экологической безопасности: Материалы науч. практич. конф. - Ташкент, 2005. - С.144-145.

28. Садиков А.У. Букраева С.А., Хамрокулова М.А., Садиков У.А. Особенности биологического действия пестицида каратэ при остром отравлении // 1 кисм. ЎзР гигиенистлар, санитария врачлари, эпидемиологлар ва инфекционистларнинг VIII-съезд материаллари тўплами «Ўзбекистон Республикаси гигиена, токсикология, эпидемиология ва юкумлик касалликларининг долзарб муамолари». - Ташкент, 2005. – С.105-106.

29. Садиков А.У., Хамрокулова М.А., Искандарова Ш.Т. Нарушение процессов переаминирования ароматических аминокислот при остром отравлении пестицидом каратэ // Ўзбекистон Республикаси гигиена, токсикология, эпидемиология ва юкумлик касалликларининг долзарб муамолари. 1 кисм. ЎзР гигиенистлар, санитария врачлари, эпидемиологлар

ва инфекционистларининг VIII-съезд материаллари тўплами. - Ташкент, 2005. – С. 111-112.

30. Хамрокулова М.А. Некоторые метаболические механизмы биоэнергетики при воздействии пестицида дециса // Ўзбекистон Республикаси гигиена, токсикология, эпидемиология ва юкумлик касалликларининг долзарб муамолари. 1 қисм. ЎзР гигиенистлар, санитария врачлари, эпидемиологлар ва инфекционистларининг VIII-съезд материаллари тўплами. - Ташкент, 2005. - С. 113-114.

31. Садиқов А.У., Искандарова Г.Т., Хамрокулова М.А. Изучение проникновения пестицида – циперметрина через мембраны субклеточных органоидов печени при однократном введении его животным // Мониторинг гигиенического состояния окружающей среды и здоровья человека: Материалы науч. практич. конф. - Ташкент, 2006. – С. 116-117.

32. Хамрокулова М.А., Искандарова Ш.Т. К вопросу о механизмах развития нарушений метаболических процессов при воздействии пестицида каратэ и коррекция биохимических изменений с помощью биологически-активных веществ // Мониторинг гигиенического состояния окружающей среды и здоровья человека: Материалы науч. практич. конф. - Ташкент, 2006. – С. 117-118.

33. Хамрокулова М.А. Функциональное состояние органов пищеварения у женщин, работающих с пестицидами // Женщины: рынок труда и занятость: Материалы международного семинара. – Ташкент, 2008. – С. 111-113.

34. Хамрокулова М.А. Патогенетическая профилактика путем регуляции метаболических процессов при интоксикации циперметрином // Теоретические основы медико-экологических проблем в Узбекистане и их практические решения: Материалы науч.–практич. конф. - Ташкент, 2009. – С. 151-153.

35. Искандарова Г.Т., Хамрокулова М.А. Изменение окислительно-восстановительных процессов в митохондриях печени при остром отравлении каратэ и коррекция их с введением биологически активных веществ // Теоретические основы медико-экологических проблем в Узбекистане и их практические решения: Материалы науч.–практич. конф. - Ташкент, 2009. – С.155-157.

36. Хамрокулова М.А. К вопросу о результатах клинического обследования лиц работающих с пестицидами // Здоровая работающих Astra Zeneca, М. Материалы международной конф.– Донецьк, 2010. - С. 319-322.

37. Хамрокулова М.А. Патогенетическое обоснование профилактики интоксикаций при работе с пестицидами группы пиретроидов // Материалы IX Республиканского съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов. - Ташкент, 2010. - Т. II. - С. 94.

38. Хамрокулова М.А. Активность окислительно-восстановительных ферментов в слизистой оболочке тонкой кишки при интоксикации пестицидом каратэ // Материалы IX Республиканского съезда эпидемиологов, гигиенистов, санитарных врачей и инфекционистов. - Ташкент, 2010. - Т. II. - С. 91-92.

39. Ҳамроқулова М.А., Садыков У.А. Влияния пестицидов каратэ на уровень нуклеиновых кислот в субклеточных фракциях печени и слизистой оболочки тонкой кишки и коррекция его введением пиридоксина и отвара плодов шиповника // Научно-методические и законодательные основы обеспечения генетической безопасности факторов и объектов окружающей и производственной среды в целях сохранения здоровья человека: Материалы объединенного пленума научных советов Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды и по медико-экологическим проблемам здоровья работающих. 15-16 декабря 2010. - М., 2010. – С. 196-197.

40. Ҳамроқулова М.А. Изучение состояния здоровья лиц работающих с пестицидами группы пиретроидов // Гигиенические проблемы охраны здоровья населения на современном этапе и пути их решения: Материалы науч.-практич. конф. - Ташкент, 2010. - С. 57–58.

41. М.А.Ҳамроқулова Влияние пестицидов группы пиретроидов на окислительное фосфорилирование в ткани печени // Актуальные проблемы гигиенической науки и санитарно-эпидемиологической службы Узбекистана: Материалы науч.-практич. конф. - Ташкент, 2011. – С. 174-175.

42. Ҳамроқулова М.А. Гигиеническая характеристика условий труда и состояние здоровья работающих с пестицидами в хлопководстве // Здоровая работающих. Материалы международной конф. под ред. В.В. Мухина. – Донецьк, 2011. - С. 235-238.

43. Khamroqulova M.A. Effect of pesticide Decis on the levels of nucleic acids and protein in animalis under condition of air high temperature, end their regulation with complex of bioactivators // Technology transfer and innovation conference/ pradec interdisciplinary Conference proceedings. – Prague, 2012. V. 1. – P. 104-108.

44. Hamroqulova M.A. The peculiarities of karate pesticide influence on carbohydrate-energetic exchange in the condition of high temperate of surrounding and development of metabolic process of corrections // Материалы II Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины». Сб. Науч.-прак. конф. – Баку. 2013. – С. 362-364.

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси» журналида
тахрирдан ўтказилди (05.03.2016)

Босишга рухсат этилди: _____ 2016.
Ҳажми: 4,5. Адади: 100. Буюртма: № 18.
“Top Image Media” босмахонасида босилди.
Тошкент шаҳри, Я. Ғуломов кўчаси , 74- уй.

