

УДК 615.9:632.95:613.63:616-008.9-084

**СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ
ИНДИВИДУАЛЬНОГО, КОМБИНИРОВАННОГО И
ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ПЕСТИЦИДОВ:
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ СТРАТЕГИЙ**

<https://doi.org/10.5281/zenodo.18781441>

Илясова Муниса Мирвалиевна

Доцент, Ташкентский государственный медицинский университет,

Ташкент, Узбекистан

munisamirvaliyevna13@gmail.com , <https://orcid.org/0000-0003-1742-7740>

Введение. В сельскохозяйственной практике пестициды часто применяются не индивидуально, а в виде смесей или по последовательным схемам. Сравнительное изучение метаболических последствий различных режимов воздействия имеет важное значение для оптимизации профилактических стратегий.

Цель. Сравнительное изучение особенностей метаболических изменений в организме при индивидуальном, комбинированном и последовательном воздействии пестицидов и разработка оптимальных режимов профилактики отравлений.

Методы. В эксперименте 150 белых крыс были разделены на 5 групп: 1-контроль; 2-"Багира" (инсектицид); 3-"Тайфун" (гербицид); 4-смесь (все препараты одновременно); 5-последовательное воздействие (препараты с 10-дневным интервалом). Во всех группах препараты вводились внутривентрикулярно в дозе 1/20 ЛД₅₀ в течение 60 дней. В сыворотке крови определяли АЛТ, АСТ, ГГТ, глюкозу, триглицериды, холестерин, лактат, пируват, МДА, GSH, активность СОД. В митохондриях печени изучали активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитратсинтазы.

Результаты. При индивидуальном воздействии метаболические изменения были умеренными, проявляясь в основном снижением запасов гликогена (25-35%) и повышением МДА в 1.8-2.2 раза. В группе со смесью отмечен синергический эффект по всем показателям: гликоген снизился на 68%, МДА повысился в 3.8 раза, GSH снизился на 52%, активность СДГ упала на 58%. В группе последовательного воздействия изменения были менее выражены, чем в группе смеси, но выше, чем при индивидуальном

воздействии; в периоды интервалов наблюдалось частичное восстановление (30-40%).

Заключение. Смеси пестицидов обладают наиболее выраженным синергическим токсическим эффектом. Последовательное воздействие (с интервалами) позволяет частично восстановить компенсаторные механизмы организма. В стратегии профилактики рекомендуется избегать одновременного применения пестицидов, обеспечивать достаточные интервалы при последовательном применении и усиливать антиоксидантную профилактику.

Ключевые слова

пестициды, индивидуальное воздействие, комбинированное воздействие, последовательное воздействие, синергизм, метаболические нарушения, митохондриальная дисфункция, профилактика.

PESTITSIDLARNING YAKKA, ARALASH VA KETMA-KET TA'SIRI: METABOLIZMNI BOSHQARISH VA ZAHARLANISHLARNING OLDINI OLISH

Kirish. Qishloq xo'jaligi amaliyotida pestitsidlar ko'pincha yakka holda emas, balki aralashmalar yoki ketma-ket sxemalarda qo'llaniladi. Turli rejimlardagi ta'sirning metabolik oqibatlarini qiyosiy o'rganish profilaktika strategiyalarini optimallashtirish uchun muhim ahamiyatga ega.

Maqsad. Pestitsidlarning yakka, aralash va ketma-ket ta'sirida organizmda yuzaga keladigan metabolik o'zgarishlarning o'ziga xos xususiyatlarini qiyosiy o'rganish va zaharlanishlarning oldini olish bo'yicha optimal rejimlarni ishlab chiqish.

Metodlar. Eksperimentda 150 ta oq kalamushlar 5 guruhga bo'lindi: 1-nazorat; 2-"Bagira" (insektitsid); 3-"Tayfun" (gerbitsid); 4-aralashma (barcha preparatlar bir vaqtda); 5-ketma-ket ta'sir (preparatlar 10 kunlik interval bilan). Barcha guruhlarda preparatlar 1/20 O'D₅₀ dozada 60 kun davomida intragastrik yuborildi. Qon zardobida ALT, AST, GGT, glyukoza, triglitseridlar, xolesterin, laktat, piruvat, MDA, GSH, SOD faolligi aniqlandi. Jigar mitoxondriyalarida suktsinatdehidrogenaza (SDG) va sitrat sintaza faolligi o'rganildi.

Natijalar. Yakka ta'sirda metabolik o'zgarishlar mo'tadil bo'lib, asosan glikogen zahiralarning kamayishi (25-35%) va MDA darajasining 1.8-2.2 baravar oshishi bilan namoyon bo'ldi. Aralashma guruhida barcha ko'rsatkichlar bo'yicha sinergistik ta'sir qayd etildi: glikogen 68% ga kamaydi, MDA 3.8 baravar oshdi,

GSH 52% ga pasaydi, SDG faolligi 58% ga tushdi. Ketma-ket ta'sir guruhida o'zgarishlar aralashma guruhiga nisbatan kamroq, ammo yakka ta'sirdan yuqori bo'ldi; tanaffus davrlarida qisman tiklanish (30-40%) kuzatildi.

Xulosa. Pestitsidlar aralashmasi eng yuqori sinergistik toksik ta'sir ko'rsatadi. Ketma-ket ta'sir (interval bilan) organizmning kompensator mexanizmlarini qisman tiklash imkonini beradi. Profilaktika strategiyasida pestitsidlarni bir vaqtda qo'llashdan qochish, ketma-ketlikda esa yetarli tanaffuslar ta'minlash va antioksidant profilaktikani kuchaytirish tavsiya etiladi.

Kalit so'zlar

pestitsidlar, yakka ta'sir, aralash ta'sir, ketma-ket ta'sir, sinergizm, metabolik buzilishlar, mitoxondrial disfunktsiya, profilaktika.

INDIVIDUAL, COMBINED AND SEQUENTIAL EXPOSURE TO PESTICIDES: METABOLIC MANAGEMENT AND PREVENTION OF POISONING

Introduction. In agricultural practice, pesticides are often applied not individually but as mixtures or in sequential regimens. A comparative study of the metabolic consequences of different exposure regimes is important for optimizing prevention strategies.

Objective. To conduct a comparative study of the specific features of metabolic changes in the body under individual, combined, and sequential exposure to pesticides and to develop optimal regimens for poisoning prevention.

Methods. In the experiment, 150 white rats were divided into 5 groups: 1-control; 2-"Bagira" (insecticide); 3-"Tayfun" (herbicide); 4-mixture (all preparations simultaneously); 5-sequential exposure (preparations with 10-day intervals). In all groups, preparations were administered intragastrically at a dose of 1/20 LD₅₀ for 60 days. Serum levels of ALT, AST, GGT, glucose, triglycerides, cholesterol, lactate, pyruvate, MDA, GSH, and SOD activity were determined. The activity of succinate dehydrogenase (SDH) and citrate synthase in liver mitochondria was studied.

Results. Under individual exposure, metabolic changes were moderate, mainly manifested by a decrease in glycogen stores (25-35%) and an increase in MDA by 1.8-2.2 times. In the mixture group, a synergistic effect was noted across all parameters: glycogen decreased by 68%, MDA increased 3.8-fold, GSH decreased by 52%, and SDH activity dropped by 58%. In the sequential exposure group, changes were less pronounced than in the mixture group but higher than

under individual exposure; during interval periods, partial recovery (30-40%) was observed.

Conclusion. Pesticide mixtures exhibit the most pronounced synergistic toxic effect. Sequential exposure (with intervals) allows partial restoration of the body's compensatory mechanisms. In the prevention strategy, it is recommended to avoid simultaneous application of pesticides, ensure sufficient intervals during sequential application, and enhance antioxidant prophylaxis.

Keywords

pesticides, individual exposure, combined exposure, sequential exposure, synergism, metabolic disorders, mitochondrial dysfunction, prevention.

ВВЕДЕНИЕ

Современное сельскохозяйственное производство, в частности зерновое хозяйство, характеризуется интенсивным использованием химических средств защиты растений. В реальных условиях работники агропромышленного комплекса подвергаются воздействию не отдельных пестицидов, а их сложных комбинаций, что обусловлено необходимостью борьбы с различными видами вредителей, болезнями и сорняками [1, 2]. Пестициды могут применяться одновременно (в виде баковых смесей) или последовательно в течение вегетационного периода [3].

Проблема комбинированного и последовательного воздействия пестицидов приобретает особую актуальность в связи с феноменом синергизма – усиления токсического эффекта при совместном действии нескольких веществ по сравнению с эффектом каждого из них в отдельности [4, 5]. Механизмы синергизма могут быть связаны с ингибированием ферментов детоксикации, изменением проницаемости клеточных мембран, воздействием на разные звенья одних и тех же метаболических путей [6, 7].

При последовательном воздействии с интервалами между применениями различных препаратов возможно частичное восстановление нарушенных функций, однако вопрос о достаточности этих интервалов для полной нормализации метаболического статуса остается открытым [8]. Понимание особенностей метаболических нарушений при различных режимах воздействия необходимо для разработки научно обоснованных профилактических мероприятий и оптимизации регламентов применения пестицидов [9, 10].

Цель исследования – сравнительное изучение особенностей метаболических изменений в организме при индивидуальном,

комбинированном и последовательном воздействии пестицидов и разработка оптимальных режимов профилактики отравлений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Объекты исследования. Эксперимент проведен на 150 половозрелых белых крысах линии Вистар массой 180-220 г. Животные содержались в стандартных условиях вивария при 12-часовом световом режиме, свободном доступе к воде и стандартному гранулированному корму. Все экспериментальные процедуры выполнялись в соответствии с международными этическими нормами обращения с лабораторными животными.

Дизайн эксперимента. Животные были рандомизированы на 5 групп (n=30 в каждой группе):

1. **Контрольная группа** – получала физиологический раствор интрагастрально ежедневно.
2. **Группа индивидуального воздействия "Багира"** – инсектицид на основе имидаклоприда в дозе 1/20 ЛД₅₀.
3. **Группа индивидуального воздействия "Тайфун"** – гербицид на основе 2,4-Д в дозе 1/20 ЛД₅₀.
4. **Группа комбинированного воздействия (смесь)** – все три препарата ("Багира", "Тайфун", "Далате плюс") вводились одновременно в дозе 1/20 ЛД₅₀ каждого.
5. **Группа последовательного воздействия** – препараты вводились циклично с интервалом 10 дней: первые 10 дней – "Багира", следующие 10 дней – "Тайфун", затем 10 дней – "Далате плюс", после чего цикл повторялся. Общая длительность эксперимента во всех группах составила 60 дней.

Препараты вводились ежедневно (кроме группы последовательного воздействия, где введение соответствовало циклу) интрагастрально через зонд.

Биохимические методы исследования. На 30-й и 60-й дни эксперимента животных декапитировали под легким эфирным наркозом, собирали кровь и ткани печени. В сыворотке крови определяли:

- Активность аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ), γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) – спектрофотометрически с использованием стандартных наборов реактивов.

- Содержание глюкозы, триглицеридов (ТГ), общего холестерина – энзиматическими методами.

- Содержание лактата и пирувата – энзиматическим методом с расчетом лактат/пируватного коэффициента (Л/П).
- Малоновый диальдегид (МДА) – по реакции с тиобарбитуровой кислотой.
- Восстановленный глутатион (GSH) – методом Элмана.
- Активность супероксиддисмутазы (СОД) – по степени ингибирования восстановления нитросинего тетразолия.

В гомогенатах печени и выделенных митохондриях определяли:

- Содержание гликогена – антроновым методом.
- Активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ) – по восстановлению феррицианида калия.
- Активность цитратсинтазы (ЦС) – спектрофотометрическим методом.

Статистический анализ. Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft, USA). Рассчитывали среднее арифметическое (М) и стандартную ошибку среднего (m). Достоверность различий между группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Показатели углеводного обмена

Анализ углеводного обмена выявил существенные различия в зависимости от режима воздействия пестицидов (табл. 1). При индивидуальном воздействии как "Багиры", так и "Тайфуна" наблюдалось умеренное снижение уровня глюкозы (на 12-15%) и более выраженное истощение запасов гликогена в печени (на 25-35% от контроля). Лактат/пируватный коэффициент повышался в 1.4-1.5 раза, что указывает на некоторое смещение метаболизма в сторону анаэробного гликолиза.

Наиболее драматические изменения зафиксированы в группе комбинированного воздействия (смесь). Здесь уровень глюкозы снизился на 35% ($p < 0.001$), содержание гликогена упало на 68% ($p < 0.001$), а Л/П коэффициент повысился в 2.1 раза по сравнению с контролем. Эти изменения были статистически значимо более выраженными, чем при любом виде индивидуального воздействия ($p < 0.05$), что свидетельствует о синергическом эффекте.

В группе последовательного воздействия изменения углеводного обмена носили промежуточный характер. На 30-й день (после первого цикла) показатели были близки к группе индивидуального воздействия. К 60-му дню, несмотря на завершение трех циклов, изменения были менее выражены,

чем в группе смеси, но достоверно превышали показатели индивидуального воздействия. Это указывает на частичное восстановление в интервалах между введениями, но неполную компенсацию.

Таблица 1. Показатели углеводного обмена на 60-й день эксперимента (M±m)

Группа	Глюкоза, ммоль/л	Гликоген печени, мг/г	Лактат/пируват
Контроль	5.32 ± 0.24	42.6 ± 2.1	6.4 ± 0.3
"Багира"	4.68 ± 0.21*	31.8 ± 1.8*	9.2 ± 0.5*
"Тайфун"	4.52 ± 0.20*	27.5 ± 1.5*	9.8 ± 0.5*
Смесь	3.46 ± 0.18*#	13.6 ± 1.1*#	13.5 ± 0.7*#
Последовательное	4.12 ± 0.19*	21.4 ± 1.3*	11.2 ± 0.6*

*Примечание: * - p<0.05 по сравнению с контролем; # - p<0.05 по сравнению с группами индивидуального воздействия*

2. Липидный обмен и функциональное состояние печени

При всех режимах воздействия наблюдались признаки дислипидемии и цитолиза гепатоцитов (табл. 2). В группах индивидуального воздействия уровень триглицеридов повышался на 30-40%, холестерина – на 15-20%, активность АЛТ и АСТ – в 1.5-1.8 раза.

В группе комбинированного воздействия (смесь) эти изменения были максимальными: триглицериды повысились на 90%, холестерин – на 45%, активность АЛТ – в 2.9 раза, АСТ – в 2.3 раза, ГГТ – в 3.2 раза. Такое значительное повышение активности трансаминаз и ГГТ свидетельствует о глубоком повреждении гепатоцитов и холестатическом синдроме.

Последовательное воздействие вызывало менее выраженные изменения, чем смесь, но более значительные, чем индивидуальное воздействие. Особенно обращает на себя внимание активность ГГТ, которая в группе последовательного воздействия была в 2.1 раза выше контроля, что указывает

на сохраняющуюся нагрузку на желчевыводящую систему даже при наличии интервалов.

Таблица 2. Показатели липидного обмена и функции печени на 60-й день (M±m)

Показатель	Контроль	"Багир а"	"Тайфун"	Смесь	Последовательное
ТГ, моль/л	0.82±0.05	1.12±0.06*	1.24±0.07*	1.56±0.09*#	1.35±0.07*
ХС, моль/л	3.38±0.15	3.92±0.18*	4.08±0.19*	4.91±0.23*#	4.42±0.20*
АЛТ, Ед/л	38.4±2.1	58.6±3.2*	64.2±3.5*	111.5±5.8*#	82.4±4.3*
АСТ, Ед/л	42.6±2.3	65.4±3.4*	71.8±3.8*	98.2±5.1*#	86.5±4.5*
ГГТ, Ед/л	12.3±0.8	21.5±1.2*	24.8±1.4*	39.6±2.1*#	26.2±1.5*

*Примечание: * - p<0.05 по сравнению с контролем; # - p<0.05 по сравнению с группами индивидуального воздействия*

3. Оксидативный стресс и состояние антиоксидантной системы

Пестициды всех групп вызвали активацию процессов перекисного окисления липидов и истощение антиоксидантной защиты (табл. 3). Наиболее выраженные изменения, как и по другим показателям, зарегистрированы в группе комбинированного воздействия: уровень МДА повысился в 3.8 раза, содержание GSH снизилось на 52%, активность СОД упала на 47%.

Важно отметить, что в группе последовательного воздействия, несмотря на наличие интервалов, уровень МДА оставался высоким (выше в 2.6 раза), а активность СОД – низкой (снижение на 35%). Это свидетельствует о том, что 10-дневные интервалы недостаточны для полного восстановления антиоксидантной системы.

Таблица 3. Показатели оксидативного стресса на 60-й день (M±m)

Группа	МДА, мкмоль/л	GSH, ммоль/л	СОД, Ед/мл

Группа	МДА, мкмоль/л	GSH, ммоль/л	СОД, Ед/мл
Контроль	1.82 ± 0.12	2.68 ± 0.15	42.6 ± 2.4
"Багира"	3.36 ± 0.21*	2.12 ± 0.13*	34.8 ± 2.0*
"Тайфун"	3.94 ± 0.24*	1.94 ± 0.12*	31.2 ± 1.8*
Смесь	6.92 ± 0.38*#	1.28 ± 0.09*#	22.5 ± 1.4*#
Последовательно	4.78 ± 0.26*	1.76 ± 0.11*	27.6 ± 1.6*

*Примечание: * - $p < 0.05$ по сравнению с контролем; # - $p < 0.05$ по сравнению с группами индивидуального воздействия*

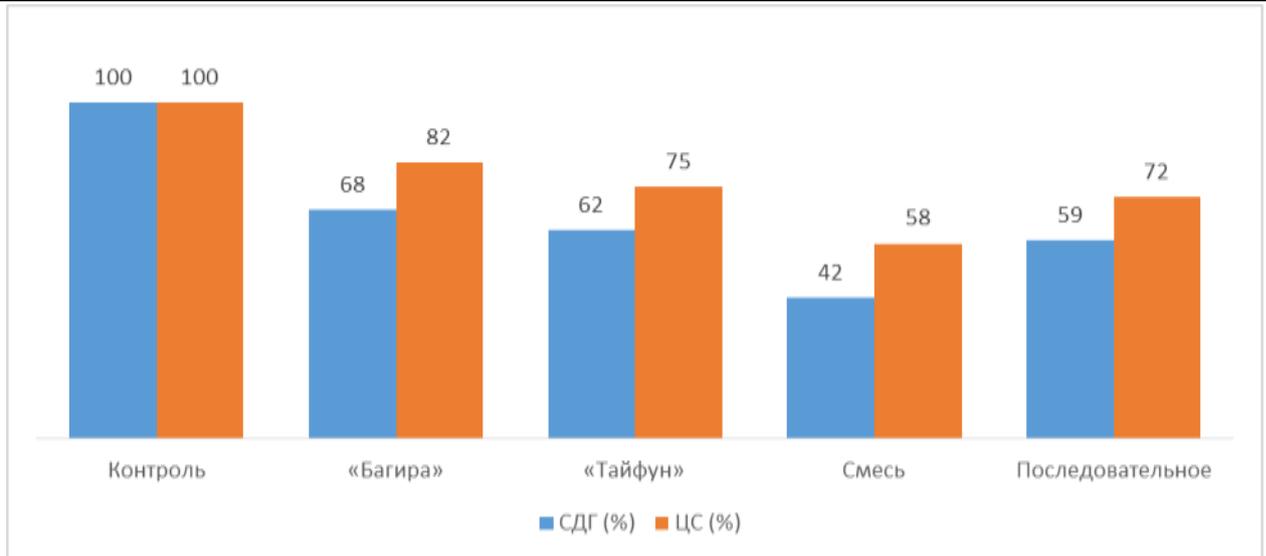
4. Активность митохондриальных ферментов

Митохондриальные ферменты – сукцинатдегидрогеназа (СДГ) и цитратсинтаза (ЦС) – являются ключевыми ферментами цикла трикарбоновых кислот и энергетического обмена. Их активность наиболее чувствительна к токсическим воздействиям (рис. 1).

В группах индивидуального воздействия активность СДГ снизилась на 25-35%, ЦС – на 18-25%. В группе комбинированного воздействия наблюдалось резкое падение активности обоих ферментов: СДГ – на 58%, ЦС – на 42% ($p < 0.001$). Это указывает на глубокое угнетение энергетического метаболизма в митохондриях.

В группе последовательного воздействия активность СДГ снизилась на 41%, ЦС – на 28%, что достоверно ниже, чем в группе смеси, но выше, чем при индивидуальном воздействии.

Рисунок 1. Активность митохондриальных ферментов в печени на 60-й день эксперимента (% от контроля)



5. Корреляционный анализ и интегральные показатели

Корреляционный анализ выявил сильные отрицательные связи между активностью СДГ и уровнем МДА ($r = -0.82, p < 0.001$), а также между содержанием гликогена и активностью ГТТ ($r = -0.76, p < 0.01$). Это подтверждает патогенетическую связь между энергетической недостаточностью, оксидативным стрессом и гепатоцеллюлярным повреждением.

На основе полученных данных был рассчитан интегральный показатель метаболических нарушений (ИПМН), включающий отклонения гликемии, липидного профиля, активности трансаминаз и маркеров оксидативного стресса (рис. 2). Наибольший ИПМН зарегистрирован в группе комбинированного воздействия (78.6 усл. ед.), наименьший – в контроле (8.2 усл. ед.). В группах индивидуального воздействия ИПМН составил 32.4 и 38.5 усл. ед., в группе последовательного воздействия – 52.8 усл. ед.

Рисунок 2. Интегральный показатель метаболических нарушений

(Здесь должен быть график, показывающий нарастание нарушений: контроль < индивидуальное < последовательное < смесь)

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование выявило существенные различия в метаболических эффектах пестицидов в зависимости от режима их применения. Полученные данные имеют важное значение для понимания патогенеза комбинированных поражений и разработки научно обоснованных профилактических мероприятий.

Синергизм комбинированного воздействия. Наиболее важным результатом является четкое подтверждение синергического эффекта при одновременном введении нескольких пестицидов. По всем изученным показателям – углеводному, липидному обмену, ферментативной активности печени, маркерам оксидативного стресса, активности митохондриальных ферментов – эффект смеси значительно превышал сумму эффектов индивидуальных препаратов. Это согласуется с данными других исследователей, отмечающих "коктейль-эффект" при комбинированном воздействии ксенобиотиков [4, 5, 11].

Механизмы наблюдаемого синергизма могут быть связаны с несколькими факторами. Во-первых, различные компоненты смеси могут ингибировать разные ферменты системы детоксикации (например, цитохром P450), что замедляет метаболизм и выведение друг друга [12]. Во-вторых, они могут воздействовать на разные звенья одного метаболического пути – например, один препарат ингибирует митохондриальное дыхание, другой усиливает продукцию активных форм кислорода, что в совокупности приводит к более глубокому повреждению [6]. В-третьих, возможно взаимное усиление проникновения через клеточные мембраны за счет изменения их проницаемости [7].

Последовательное воздействие и компенсаторные возможности. Группа последовательного воздействия моделирует реальную ситуацию, когда в течение вегетационного периода применяются различные препараты с определенными интервалами. Наши данные показывают, что такие интервалы (10 дней) позволяют частично восстановить нарушенные функции. Об этом свидетельствуют менее выраженные изменения в этой группе по сравнению со смесью.

Однако важно отметить, что полного восстановления не происходит. Даже после 10-дневных перерывов сохраняются остаточные изменения – повышенный уровень МДА, сниженная активность СОД, умеренная дислипидемия. Это указывает на то, что компенсаторные механизмы организма не успевают полностью нейтрализовать последствия токсического воздействия, и происходит накопление "метаболического долга" [8, 13].

Особого внимания заслуживает активность митохондриальных ферментов в группе последовательного воздействия. Снижение активности СДГ на 41% свидетельствует о глубоких нарушениях энергетического обмена, которые, по-видимому, не успевают восстанавливаться за 10-дневный интервал. Это может быть связано с длительным периодом полужизни

митохондриальных белков или с необратимым повреждением части митохондрий [14].

Клинико-диагностическое значение. Полученные данные позволяют выделить наиболее информативные маркеры для оценки тяжести комбинированного и последовательного воздействия пестицидов:

1. **Лактат/пируватный коэффициент** – интегральный показатель состояния энергетического метаболизма и митохондриальной функции.
2. **Активность ГГТ** – чувствительный маркер не только холестаза, но и токсической нагрузки на гепатоциты, особенно при комбинированном воздействии.
3. **МДА и GSH** – классические маркеры оксидативного стресса, позволяющие оценить степень повреждения и состояние антиоксидантной защиты.
4. **Активность СДГ** – хотя этот показатель трудно определить в клинической практике, его изменение в эксперименте четко коррелирует с тяжестью поражения и может служить ориентиром для оценки эффективности терапии.

Профилактические стратегии. На основании проведенного исследования можно сформулировать следующие рекомендации по оптимизации профилактики:

1. **Избегать одновременного применения нескольких пестицидов.** Если это невозможно по агротехническим причинам, необходимо усиливать меры индивидуальной защиты и проводить углубленный мониторинг состояния здоровья работающих с такими смесями.
2. **Оптимизировать интервалы между обработками.** Наши данные показывают, что 10-дневные интервалы недостаточны для полного восстановления. Возможно, требуются более длительные промежутки или чередование препаратов с разными механизмами действия, чтобы минимизировать нагрузку на одни и те же метаболические пути.
3. **Усиливать антиоксидантную профилактику.** Высокий уровень оксидативного стресса при всех режимах воздействия, особенно при комбинированном, обосновывает необходимость включения в рацион работающих антиоксидантных комплексов (витамины С, Е, селен, природные антиоксиданты).
4. **Проводить динамический мониторинг.** Особое внимание следует уделять работникам, занятым на обработках с использованием смесей или частыми последовательными обработками. В программу мониторинга

необходимо включать не только стандартные показатели (АЛТ, АСТ), но и липидный профиль, маркеры оксидативного стресса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Режим воздействия пестицидов (индивидуальный, комбинированный, последовательный) существенно влияет на характер и выраженность метаболических нарушений. Наиболее глубокие изменения углеводного, липидного обмена, функции печени, оксидативного статуса и активности митохондриальных ферментов наблюдаются при комбинированном (одновременном) воздействии нескольких пестицидов, что подтверждает наличие синергического эффекта.

2. Последовательное воздействие пестицидов с 10-дневными интервалами вызывает менее выраженные, но статистически значимые изменения по сравнению со смесью. Частичное восстановление показателей в интервалах не достигает полной нормализации, что указывает на недостаточность данного периода для компенсации метаболических нарушений.

3. Наиболее информативными ранними маркерами комбинированного и последовательного воздействия пестицидов являются лактат/пируватный коэффициент, активность ГГТ, уровень МДА и GSH, активность митохондриальной сукцинатдегидрогеназы.

4. Для профилактики неблагоприятных последствий различных режимов воздействия пестицидов рекомендуется: избегать одновременного применения нескольких препаратов; оптимизировать интервалы между последовательными обработками; включать в рацион работающих антиоксидантные комплексы; проводить углубленный динамический мониторинг состояния здоровья с использованием специфических метаболических маркеров.

5. Полученные данные обосновывают необходимость пересмотра регламентов применения пестицидов в сторону минимизации комбинированных нагрузок и увеличения интервалов между обработками, а также разработки дифференцированных программ профилактики для работников, подвергающихся различным режимам воздействия.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Andreotti G., Freeman L.E., Hou L. et al. Agricultural pesticide use and pancreatic cancer risk in the Agricultural Health Study Cohort. *International Journal of Cancer*. 2009;124(10):2495-2500.
2. Iskandarov T.I., Romanova L.X., Iskandarova G.T. Pestitsidlarning toksikligi va xavfliligi bo'yicha tasnif. *O'zbekiston vrachlar assotsiatsiyasi byulleteni*. 2015;(2):75-79.
3. Davis A.S., Hill J.D., Chase C.A. et al. Increasing cropping system diversity balances productivity, profitability and environmental health. *PLoS One*. 2012;7(10):e47149.
4. Gasnier C., Dumont C., Benachour N. et al. Glyphosate-based herbicides are toxic and endocrine disruptors in human cell lines. *Toxicology*. 2009;262(3):184-191.
5. Vakonaki E., Androutsopoulos V.P., Liesivuori J. et al. Pesticides and oncogenic modulation. *Toxicology*. 2013;307:42-49.
6. Bakker M.G., Acharya J., Moorman T.B. et al. The Potential for Cereal Rye Cover Crops to Host Corn Seedling Pathogens. *Phytopathology*. 2016;106(6):591-601.
7. Ablyayeva N.X., Yakubova R.N., Latipova E.A. Genetik yondashuvlar pestitsidlarning kantserogen xavfini baholashda. *Onkologlar va radiologlar V qurultoyi materiallari*. Toshkent; 2008:43.
8. Das R., Berkmpn S., Vergara X. et al. Pyrethroid pesticide illnesses in occupational settings. *North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting Abstracts*. Montreal; 2001:476.
9. Sadikov A.U., Parpiev A.M. Pestitsidlar bilan kasbiy aloqada bo'lgan shaxslar uchun kompleks profilaktika choralari. *O'zbekiston farmatsiya va tibbiyot jurnali*. 2012;(2):56-60.
10. Ahmedova S.M., Mirsharapov U.M. Pestitsidlar bilan surunkali zaharlanishlarda jigar funktsiyasining buzilishlarini diagnostika qilish va korreksiyalash. *O'zbekiston tibbiyot jurnali*. 2015;(3):12-17.
11. Khamrakulova M.A., Sadikov A.U. Pestitsidlar bilan kasbiy aloqada bo'lgan shaxslarda asab tizimining buzilishlarining o'ziga xos xususiyatlari. *Nevrologiya*. 2017;(1):21-22.
12. Iskandarov T.I., Romanova L.X., Xolmatova M.X. va boshq. Yangi paxta defoliantining suv havzalaridagi suvda toksikologik baholash va me'yorlashtirish. *O'zbekiston vrachlar assotsiatsiyasi byulleteni*. 2004;(3):40-43.

13. Khamrakulova M.A., Parpiev A.M., Sadikov A.U. G'alla ekinlarini qayta ishlashda pestitsidlar bilan ishlaydigan shaxslarning mehnat sharoiti ularning salomatlik holatiga ta'siri. *"Ishchilarning salomatligi" xalqaro ilmiy-amaliy konferensiya materiallari*. Donetsk; 2012:222-224.

14. Sadikov A.U., Xamrakulova M.A. va boshq. Pestitsidlar bilan zaharlanishda patologik jarayonlarni erta aniqlash uchun bioenergetikaning ba'zi metabolik mexanizmlari va ularni aniqlash usullari. *Uslubiy ko'rsatmalar*. Toshkent; 2004: 12 b.