

© ХАМИТОВА Р.Я., 2019

Хамитова Р.Я.

РОЛЬ ЗАГРЯЗНЯЮЩИХ ВЕЩЕСТВ АТМОСФЕРНОГО ВОЗДУХА И ПЕСТИЦИДОВ В РАЗВИТИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2-ГО ТИПА (ОБЗОР)

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», 420138, Казань

Введение. Статья представляет собой первичный и вторичный обзор эпидемиологических исследований о значимости загрязняющих веществ атмосферного воздуха и химических пестицидов для развития сахарного диабета 2-го типа.

Методы. В статье рассмотрены обзоры, использовавшие базу данных ISI-Web of Science, EMBASE и PubMed для проведения систематического обзора и метаанализа, и оригинальные исследования из PubMed и РИНЦ до марта 2018 г. по оценке причинно-следственных связей инсулиннезависимого сахарного диабета и загрязняющих веществ воздуха и химических пестицидов.

Результаты. Химическое загрязнение окружающей среды рассматривают новым фактором риска резистентности к инсулину и развития СД2, хотя количество публикаций ограничено, а степень обоснованности выводов является весьма широкой. Доказательная база относительно влияния на заболеваемость сахарным диабетом 2-го типа наиболее полной является в отношении хлорорганических пестицидов (ДДТ, ДДЕ, ГХЦГ) и стойких органических загрязнителей, являющихся примесями товарных форм отдельных препаратов. Она подкреплена систематическими обзорами, метаанализом, результатами опроса, расчётами рисков. Данные для оценки взаимосвязей диабета и широко используемых в последние две декады глифосатов, хлорфеноксиацетатов, пиретроидов и ряда других препаратов являются недостаточными для статистических обобщений. Промежуточное положение по степени доказательности диабетогенных свойств занимают загрязняющие вещества атмосферного воздуха ($PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2). Обсуждается роль генетической компоненты, ожирения, метаболических нарушений для заболеваемости СД2 в условиях техногенного загрязнения среды обитания.

Заключение. Необходимы целенаправленные эпидемиологические исследования об экологических рисках развития сахарного диабета 2-го типа, обусловленных загрязняющими веществами атмосферного воздуха и применяемых на данном этапе пестицидов для организации профилактических мероприятий.

Ключевые слова: обзор; сахарный диабет 2-го типа; загрязняющие вещества атмосферного воздуха; хлорорганические пестициды; глифосатсодержащие препараты.

Для цитирования: Хамитова Р.Я. Роль загрязняющих веществ атмосферного воздуха и пестицидов в развитии сахарного диабета 2-го типа (обзор). Гигиена и санитария. 2019; 98(11): 1296-1301. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-11-1296-1301>

Для корреспонденции: Хамитова Раиса Якубовна, доктор мед. наук, профессор Института фундаментальной медицины и биологии Казанского (Приволжского) федерального университета РФ, 420138, Казань. E-mail: akendge@ Rambler.ru

Финансирование. Работа выполнена за счёт субсидии, выделенной Казанскому федеральному университету для выполнения государственного задания в сфере научной деятельности 19.9777.2017/8.9.

Конфликт интересов. Автор подтверждает отсутствие конфликта интересов.

Поступила 23.04.2018
Принята к печати 17.09.19
Опубликована: ноябрь 2019

Khamitova R. Ya.

THE ROLE OF POLLUTANTS OF ATMOSPHERIC AIR AND PESTICIDES IN THE DEVELOPMENT OF DIABETES MELLITUS TYPE 2

Kazan (Privolzhsky) Federal University of Russia, Kazan, 420138, Russian Federation

Introduction. Primary and secondary review of epidemiological studies on the importance of atmospheric air pollutants and chemical pesticides for the development of diabetes mellitus is presented.

Material and methods. The article includes reviews using the ISI-Web of Science, EMBASE and PubMed database for systematic review and meta-analysis, and original studies from PubMed and RISC until March 2018 to assess the cause-effect relationships of non-insulin-dependent diabetes mellitus with air pollutants and chemical pesticides.

Results. Chemical pollution is considered as a new risk factor for insulin resistance and development of CD2, although the number of publications is limited, and the degree of validity of the findings is very wide. The evidence base for the effect on the incidence of diabetes type 2 is the most complete for organochlorine pesticides (DDT, DDE, HCH) and persistent organic pollutants, which are impurities of the commodity forms of individual preparations. It is supported by systematic reviews, meta-analysis, survey results, the content of active ingredients in biomaterial, risk calculations. Data for assessing the interrelationships of diabetes and glyphosates, chlorophenoxyacetates, pyrethroids and other pesticides widely used in the last two decades are insufficient for statistical generalizations. Intermediate position on the degree of evidence of diabetogenic properties occupies air pollutants ($PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2). The role of the genetic component, obesity, metabolic disorders for the incidence of diabetes in conditions of technogenic pollution is discussed.

Conclusion. Targeted epidemiological studies are needed on the environmental risks associated with the development of type 2 diabetes mellitus caused by air pollutants and pesticides used at this stage for the organization of preventive measures.

Key words: overview; diabetes mellitus type 2; air pollutants; organochlorine pesticides; glyphosate-containing preparations.

For citation: Khamitova R.Ya. The role of pollutants of atmospheric air and pesticides in the development of diabetes mellitus type 2. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian Journal)* 2019; 98(11): 1296-1301. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2019-98-11-1296-1301>

For correspondence: Khamitova R.Ya., MD, Ph.D., DSci., Professor, Institute of fundamental medicine and biology of the Kazan (Privolzhsky) Federal University of Russia, Kazan, 420138, Russian Federation. E-mail: akendge@rambler.ru

Information about authors: Khamitova R.Ya., <http://orcid.org/0000-0002-7772-4264>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment. This work was carried out at the expense of the subsidy allocated to the Kazan Federal University for the fulfillment of the state task in the field of scientific activity 19.9777.2017 / 8.9.

Received: April 23, 2019

Accepted: September 17, 2019

Published: November 2019

Введение

Сахарный диабет (СД) представляет медицинскую и социальную проблему международного значения. По данным Федерального регистра, СД страдают 2,97% населения России, у 92% которых диагностирован 2-й инсулиннезависимый тип (СД2) [1]. Эпидемиологические исследования свидетельствуют, что распространённость диабета в стране выше в 3–4 раза, чем по официальной статистике, и показатели неуклонно растут во всех возрастных группах населения при более высоких темпах СД2 во взрослой популяции и сельской местности.

Исследования последних лет свидетельствуют, что заболеваемость СД2 нередко существенно отличается на территориях с равной распространённостью традиционных факторов риска (низкая физическая активность, избыточная масса тела, диабет в анамнезе у родственников первой линии, липопротеиды высокой плотности и/или триглицериды, повышенный гликированный гемоглобин, наличие сердечно-сосудистых заболеваний) [2] и качеством специализированной медицинской помощи [3]. Всё больше доказательств того, что для развития, течения и исхода диабета существенная роль принадлежит химическим соединениям природного и техногенного происхождения, постоянно присутствующим в среде обитания человека. Количество синтезируемых и используемых веществ ежегодно увеличивается экспоненциально – только за 2005–2015 гг. число зарегистрированных соединений увеличилось с 25 до 100 млн [4]. Расчёты показывают, что в мировом масштабе химический фактор ответственен за 8,3% смертей и 5,7% потерянных лет здоровой жизни [5], а в России – за 21% смертей населения и 32% экономических потерь [6].

Вклад загрязнения окружающей среды в эволюцию и осложнение СД2 и связанных с ним болезней признаётся, как правило, в отношении отдельных веществ и определённых уровней воздействия. Общеизвестной является диабетогенность продолжительного перорального поступления неорганического мышьяка с продуктами питания и питьевой водой [7]. Целенаправленные исследования по установлению роли других соединений и элементов активизировались относительно недавно.

Цель данной работы – первичный и вторичный обзор эпидемиологических исследований о значимости загрязняющих веществ атмосферного воздуха и химических пестицидов для развития сахарного диабета 2-го типа.

В статью включены обзоры, использовавшие базу данных ISI-Web of Science, EMBASE и PubMed для проведения систематического обзора и статистического обобщения (метаанализа), и оригинальные исследования из PubMed и РИНЦ до марта 2018 г. по оценке риска сахарного диабета от воздействия техногенного химического фактора. Поиск источников осуществляли по ключевым словам: сахарный диабет 2-го типа; загрязняющие вещества атмосферного воздуха, пестициды.

Влияние загрязняющих веществ атмосферного воздуха на развитие СД 2-го типа

Атмосферный воздух относят к ведущему объекту окружающей среды, токсичные компоненты которого могут негативно влиять на здоровье населения, внося значительный вклад в заболеваемость определённых классов болезней.

Клинико-гигиеническое картографирование данных городского регистра заболеваемости и состояния среды продемонстрировало большую распространённость диабета на территориях с более высоким уровнем аэрогенной нагрузки азота диоксида (NO_2) и формальдегида [8]. В районах с различной степенью радиоактивного и химического загрязнения атмосферного воздуха (1999–2009 гг.) с использованием параметрического и непараметрического критериев установлена зависимость между степенью загрязнения и заболеваемостью СД2 при уровне значимости 0,05 [9].

Изучение описательной и количественной информации 5 кросс-секционных и 5 проспективных исследований, отобранных с применением моделей случайных эффектов для получения общих оценок риска, выявило связи между воздействием NO_2 , взвешенных частиц $\text{PM}_{2,5}$ и PM_{10} (Particulate Matter – международное обозначение мелкодисперсных частиц аэрозолей), их суммы и риском СД2. Скорректированный по возрасту, полу, индексу массы тела и курению сигарет относительный риск (ОР) варьировал от 1,11 до 1,13 ($p < 0,001$) [10]. Обобщение 10 когортных исследований с 2 371 907 участниками и 21 095 случаями заболевания, выбранных из 808 статей, также установило повышенный риск СД2 во взрослой популяции при длительном воздействии высоких уровней $\text{PM}_{2,5}$ (ОР = 1,28; $p = 0,009$); PM_{10} (ОР = 1,15; $p = 0,02$) и NO_2 (ОР = 1,12; $p = 0,01$). Увеличение концентраций на 10 мкг/м³ высокозначимо повышал ОР от $\text{PM}_{2,5}$ и NO_2 [11]. Результаты анализа 102 публикаций помимо NO_2 и аэрозолей $\text{PM}_{2,5-10}$ в перечень веществ, оказывающих существенное влияние на заболеваемость СД2, включили табачный дым и определили наивысшую степень зависимости от выбросов автотранспорта [12]. Если влияние на СД2 активного табакокурения считают в высокой степени доказанным, то высокий риск от пассивного курения ставится под сомнение из-за непродолжительности периода наблюдения (5–10 лет) и отсутствия чёткой зависимости «доза-эффект» [13].

Проспективное наблюдение с оценкой последствий по мере увеличения концентрации твёрдых частиц со стандартизацией по полу, возрасту, индексу массы тела, поведенческим факторам (опрос участников), социально-экономическому статусу в масштабах города, отдельных групп населения и индивидуума за 3607 лицами без диабета на протяжении в среднем 5,1 года и 331 случае выявления диабета в ходе исследования СД2 подтвердило повышенный риск от воздействия мелкодисперсных аэрозолей при ведущей роли местного трафика. На расстоянии до 100 м от оживлённой автодороги величина ОР была на 30% выше, чем

в 200 м от нее [14]. Логистическая регрессия с иерархической структурой выявила высокой тесноты связи между усреднёнными за год концентрациями $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 и озона (O_3) и социально-экономическим статусом 376 157 человек в возрасте старше 45 лет, в том числе 39 969 с СД2 [15]. Увеличение каждого из параметров после учёта соответствующих индивидуальных факторов риска, установленных в ходе опроса, приводило к росту ОР на 1,04 от взвешенных частиц PM_{10} , $PM_{2,5}$; 1,03 – NO_2 и 1,06 – O_3 .

Некоторые расхождения в величине риска и ранговом распределении значимости отдельных компонентов, вероятнее всего, обусловлены различиями структуры выбросов, лидирующих по объёму загрязняющих веществ и вмешательством климатических, этнических, социальных факторов.

По величине стресс-индекса опасности Ф. Корте-Дубинина (ВОЗ, 1972) с большим отрывом от других загрязняющих окружающую среду веществ лидируют тяжёлые металлы и пестициды [16]. У некурящих лиц с СД2 или с изменённой глюкозной толерантностью в плазме крови регистрировали более значительные, хотя и ниже токсичных, концентрации Pb, Ni, Al, Cu, Cr, Cd и Hg, чем у здоровых людей [17]. Материальная кумуляция металлов в организме возможна из-за нарушения выведения из организма, тропности тканей, замещения эссенциальных микроэлементов, дефицит которых наблюдают при многих хронических заболеваниях. Так, у пациентов с СД2 наблюдали значимое снижение сывороточного Zn, Cu и Mg [18]. Показана положительная корреляция между концентрациями Cd в объектах окружающей среды и распространённостью и тяжестью диабета [19]. Уравнения регрессии описали зависимости логарифмических концентраций (для нормализации их распределения) As, Be, Cd и Ni в атмосферном воздухе и смертности больных диабетом [20].

В настоящее время описаны более 100 генов, связанных с риском развития СД2 [21].

Данные о влиянии генетических вариантов СД2 на восприимчивость загрязнения окружающей среды отсутствуют, но известно о более существенном вкладе в риск заболевания их совокупности. Когортное исследование 63 генов с участием 1524 больных СД2 установило положительные зависимости мелкодисперсных аэрозолей и генетического риска диабета (ОР = 1,1). Более сильные связи наблюдали с генами, ответственными за резистентность к инсулину (ОР = 1,22), чем связанными с β -клеточной функцией [22], что даёт основание для предположения о возможности модифицирования восприимчивости индивидуума к загрязнению воздуха через повышение генетического риска СД2 модификацией чувствительности к инсулину.

Следовательно, химическое загрязнение воздуха, в первую очередь мелкодисперсными аэрозолями, диоксидом азота и озона, можно считать новым фактором риска резистентности к инсулину и развития СД2, хотя количество публикаций ограничено, а степень доказательности выводов является весьма широкой.

Вклад различных классов пестицидов в развитие СД 2-го типа

Индустриализация аграрного сектора повышает химическую нагрузку на население не только из-за контаминации сельскохозяйственной продукции, но и через загрязнённый атмосферный воздух, водоёмы и почву, определяя воздействие пестицидов различными путями и разнообразными точками.

Применение в 1990-е годы хлор-, фосфорорганических, медьсодержащих пестицидов в Дагестане вызвало через 2–10 лет рост случаев СД у сельчан: в зависимости от химического строения препарата I или II типа [23]. Использование фосфорорганических (фонофос, форат и паратион) и хлорорганических (дильдрин и 2,4,5-Т) пестицидов (ФОП и ХОП соответственно) вызвало в последующие 10 лет повышение в 1,14 \div 1,99 раза частоты впервые диагностированных случаев СД2 у жён фермеров [24]. Длительное воздействие инсектицидов альдрина, хлордана, гептахлора или профессиональный контакт с ними в течение более 100 дней повышали шанс заболеть диабетом на 51; 63 и 94% соответственно. Подобные свойства выявили у дихлофоса, трихлорфоса, алахлора и цианазина [25].

К настоящему времени накопилось значительное число свидетельств того, что стойкие органические загрязнители (СОЗ), обладающие устойчивостью в окружающей среде, сильной липофильностью, способностью к биоаккумуляции, повышают риск развития СД2 и связанных с ним заболеваний (сердечно-сосудистых и ожирения) [26]. В группу СОЗ входят 8 пестицидов (pp-дихлордифенилтрихлорэтан – ДДТ и основной продукт его распада pp-DDE), гексахлорциклопексан (β -ГХЦГ) и другие; полихлорированные дибензодиоксины, фураны и бифенилы (ПХБ), накапливающиеся по пищевой цепи [27]. В качестве примесей коммерческих препаратов на основе производных хлорфеноксиуксусной кислоты (2,4-Д; МЦПА) возможно присутствие диоксинов и фуранов, хотя на практике выявляют их редко [28].

Эксперты оценили медико-экономический ущерб от воздействия, например, ДДЕ в 2010 г. в странах Евросоюза, характеризующегося эпидемией диабета и ожирения, в старшей возрастной популяции (50–64 лет) дополнительными 28 200–56 400 случаями диабета и расходами от 835 млн до 16,6 млрд евро [29].

Эпидемиологические данные свидетельствуют о связи между нагрузкой СОЗ, диабетом и метаболическим синдромом. Высокие темпы роста ожирения и метаболического синдрома объясняют в первую очередь учащением среди населения распространённости высококалорийного питания и дефицита физических нагрузок, но, как показал систематический обзор, химические соединения могут влиять на развитие ожирения и СД2 независимо от диеты и физической активности [30]. Особое значение для пожизненного риска придают факторам, действующим в период беременности и младенческом возрасте [31].

Вероятность ожирения возрастает при полиморфизме определённых генов жировой ткани – частота встречаемости аллелей ожирения среди больных варьирует от 7,8 до 60,2% [32]. Более того, величина риска СД2 определяется фенотипом ожирения: у здоровых лиц без метаболических нарушений при ожирении риск относительно группы с нормальной массой тела выше в 2,1 раза, тогда как среди метаболически нездоровых с ожирением в 6,9 раза [33].

Уровень СОЗ в сыворотке 98 взрослых с ожирением и 47 лиц с нормальной массой тела сильно коррелировал с возрастом обследованных (подтверждая материальную кумуляцию), но положительной связью индекса массы тела и резистентности к инсулину оказалась только с β -ГХЦГ, тогда как с ПХБ – отрицательной. Данный факт расценивают как неоднозначность эффектов низких доз СОЗ – отдалённые последствия токсического воздействия могут быть более сложными, чем развитие СД2 через процесс ожирения [34]. Ожирение и активация липотоксичности под действием эндокринных разрушителей происходят путём перепрограммирования и/или ремоделирования эпигломы зародышевой линии [35].

С увеличением концентрации ХОП в сыворотке 200 обследованных взрослых без диабета значительно снижалась статическая секреция инсулина 2-й фазы. Динамическая секреция инсулина 1-й фазы заметно уменьшалась с повышением концентрации ХОП лишь среди лиц, чувствительных к инсулину. Снижение секреции инсулина β -клетками наблюдали на каждую единицу моль/л ХОП. Эксперименты с клетками человека подтвердили, что длительное воздействие низких концентраций СОЗ вызывает дисфункцию β -клеток поджелудочной железы [36]. Вклад ожирения в развитие СД2 был значимым и наиболее высоким лишь в условиях воздействия СОЗ.

Клиническое обследование 8760 человек, родившихся в 1934–1944 гг., до глобального пика выбросов СОЗ, с отбором проб крови на липиды и СОЗ в исследовании 2003 г. определило риск СД2 в 1,64–2,24 раза большим среди участников с самым высоким уровнем воздействия хлордана, ДДЕ и ПХБ, чем у лиц с наименьшей экспозицией. В стратифицированном анализе ассоциации СД2 и хлордана оказались самыми сильными среди участников с избыточной массой [37]. В то же время по результатам наблюдения на протяжении 8–23,1 года за 300 человек без СД2, начиная с 1969–1974 гг., выявившего 149 случаев диабета, положительные корреляции между заболеваемостью и воздействием ХОП и ПХБ были статистически незначимыми [38].

Анализ 43 поперечных и 8 проспективных исследований из этнически разнообразных популяций установил связь концентраций диоксинов, ПХБ и ХОП в сыворотке с риском СД2: ОР = 1,91 для диоксинов; 2,39 – ПХБ и 2,3 – ХОП [39], тогда как результаты оценки 19 статей до ноября 2014 г. и материалов семинара по национальной токсикологической программе о связях СОЗ с диабетом определили, что в отношении азиатских популяций, в которых более половины больных с СД2 в мире, являются сомнительными как по выбору групп, так и характеру воздействия. Метаанализ выявил очень высокозначимые ассоциации, хотя и в чрезвычайно широком диапазоне, диабета с содержанием в сыворотке ДДТ, ДДЭ, оксихлордана, гексахлорбензола и ГХЦГ и диоксинов, фуранов, ПХБ с резистентностью к инсулину и в отдельных случаях с глюкозой в крови и отсутствием с функцией β -клеток [40, 41]. Однако наблюдение за лицами 18–30 лет с 1987 г. с определением 32 СОЗ в сыворотке зарегистрировало нарушения гомеостаза глюкозы лишь после десятилетий воздействия ПХБ и ХОП независимо от массы тела обследуемых. Корреляции между суммарными показателями СОЗ, обнаруженных в крови у 75% участников, и показателями глюкозы после коррективы по расе, полу, индексу массы тела значимыми были лишь в группе 40–55-летних, особенно с 48 лет, но отсутствовали среди молодых [42].

У потомства, подвергнутого воздействию ДДЕ самок (с 8-го дня беременности) и самцов, наблюдали комплекс поражений – нарушенную толерантность к глюкозе, аномальную секрецию инсулина, β -клеточную дисфункцию и измененную экспрессию генов *Igf2* и *H19*, который через мужскую зародышевую линию переносился на следующее поколение при различных вариантах скрещивания мужской и женской генерации [43]. Вероятно, что экспозиции в раннем развитии индуцируют более значительные эпигенетические изменения по мужской линии, определяя повышенную восприимчивость к заболеванию последующих поколений.

Пакистан входит в число ведущих стран по распространённости диабета: 22,04% населения в городах и 17,15% в сельских районах. На фоне воздействия повышенных концентраций As в воде (до 906 мкг/л), овощах и кукурузе (до 120 мг/кг) рост объёмов использования пестицидов (паратион, линдан, ДДТ, малатион, карбофуран, эндосульфат, циперметрин и др.) за 20 лет в 11,7 раза привёл к подъёму численности больных СД2 на 1169,7% [44]. Создаётся впечатление, что сочетание воздействия пестицидов и As обладает более сильной диабетогенностью.

Исследование по оценке риска постоянного воздействия 35 пестицидов у 866 человек с СД2 и 1021 здорового лица в сельскохозяйственном районе после стандартизации по полу, возрасту, индексу массы тела, курению сигарет, потреблению алкоголя, семейному анамнезу по диабету и профессии установило связь распространённости болезни с пестицидами всех групп. Однако статистически значимой оказалась роль родентицидов (ОР = 1,35); трёх инсектицидов (эндосульфат с ОР = 1,4; мевинфос с ОР = 2,22 и севин с ОР = 1,5) и фунгицида бенлат с ОР = 2,08 [45].

Поперечные исследования с опросом и определением гликированного гемоглобина после коррекции данных основной и контрольной групп не выявили значимых связей между воздействием пиретроидов [46], 2,4-Д [27] и симптомами диабета за исключением группы особо восприимчивых лиц.

Из-за низкой стоимости и широкого спектра действия в мире большее распространение получили препараты на основе глифосата, доля которых в общем объёме гербицидов США, где их начали использовать с 1974 г., в последнюю декаду превысила 53% [47]. Эпидемиологический анализ данных 1980–2010 гг. выявил сильную корреляцию между распространённостью СД2 среди населения и объёмами использования данной группы гербицидов на полях сои ($r = 0,96$) и кукурузы ($r = 0,96$) [48]. В России в последние годы до 1/3 применяемых гербицидов были глифосатами. На уровне регламента или ниже хроническое воздействие данных препаратов в зависимости от экспозиции вызывает различные отдалённые эффекты, объясняемые эндокринными нарушениями, окислительным стрессом и метаболическими изменениями, хотя чаще их токсические эффекты связывают с поверхностно активными веществами, входящими в состав товарных форм [49, 50]. Не все последствия воздействия

глифосатов и не в полной мере подтверждаются в эксперименте, что даёт основание сомневаться в выводах эпидемиологических исследований [51], тем более что публикации о взаимосвязи метаболических нарушений среди населения, обусловленные их воздействием при концентрациях, реально присутствующих в окружающей среде, являются единичными [52].

Следовательно, прямое или опосредованное влияние пестицидов из различных химических групп (за исключением ХОП) на формирование СД2 является неоднозначным. Вероятно, этим объясняется, что в перечне веществ, рекомендованных для скрининга эндокринной токсичности, составленного по данным литературы, 189 документированных и 132 финальных рабочих проектов, более 1000 являются активными ингредиентами и 500 декларируемые как инертные компоненты товарных форм пестицидов [53].

Обсуждение

Нарастающий прессинг на человека химического воздействия актуализирует проблему оценки опасности, минимизации риска и прогноза ситуации. Степень доказательности влияния загрязняющих веществ на СД2 условно делят на три группы [54]. Доказательства, основанные на результатах последовательных нескольких хорошо продуманных проспективных исследований и метаанализа, подкреплённые опросами участников и индикацией биологических маркёров, считают «умеренными». Согласно представленному обзору, такая градация применима в отношении неорганического мышьяка, ряда ХОП, диоксинов и ПХБ. Степень доказательности связи между долгосрочным воздействием загрязняющих веществ атмосферного воздуха, табачного дыма и заболеваемостью диабетом можно отнести к «ограниченной» из-за небольшого числа эпидемиологических исследований, систематических обзоров, статистических обобщений предшествующих публикаций и разногласий по отдельным вопросам.

Данных для оценки уровня значимости причинно-следственных связей между фосфорорганическими инсектицидами, пиретроидами, хлорфеноксипратами, глифосатами и СД2 на сегодняшний день «недостаточно». Небольшое число публикаций о первых трёх классах пестицидов, по-видимому, обусловлено уменьшением их применения и низкой персистентностью в объектах среды. В отношении последней группы особым фактором выступает столкновение интересов научного сообщества и производителей [49]. Противоречивые оценки глифосатов в немалой мере связаны и с постоянным расширением областей использования. Наиболее негативные эффекты наблюдают при использовании в качестве десикатора на полях и гербицида вдоль автотрасс и железнодорожных путей. В свете новейших публикаций о канцерогенных, генотоксичных, гепаторенальных и других свойствах данной группы препаратов эксперты рекомендуют провести переоценку токсичности отдельно активного ингредиента (глифосата), продукта его распада аминотилфосфоновой кислоты (АМФА) и коммерческих формуляров в целом [55].

Информация о связях пестицидов с диабетом является относительно новой, и существенный разрыв в качестве и объёмах исследований остаётся весьма серьёзным. Исследования по молекулярным механизмам развития диабета под воздействием пестицидов свидетельствуют о разнообразии точек и путей, способствующих возникновению и прогрессированию СД2, при лидирующей роли активации серин-киназ путем индукции гиперлипидемии, дислипидемии, цитокинов и активных форм кислорода [56].

Значительная часть контаминантов вызывает выраженные эффекты на адипогенез и метаболизм жировой ткани, где они большей частью и депонируются, что носит, с одной стороны, проокислительный характер, а с другой – обесогенный эффект, проявляющийся в экспансии жировой ткани. Из более 200 взаимосвязей различных загрязняющих веществ окружающей среды и СД2, выявленных в 60 исследованиях, лишь 82 определили значимыми. Объём и качество проведённых исследований широко варьируют, не позволяя делать однозначные выводы, однако ясно, что факторы окружающей среды могут влиять на заболеваемость СД2 [57]. Сохраняется неопределённость

и в отношении токсикологической чувствительности к химическим веществам отдельных категорий населения. Безусловным можно считать повышенную уязвимость к воздействию химических веществ, влияющих на развитие диабета, в пренатальный период или генетически восприимчивых лиц, хотя механизмы таких эффектов нуждаются в дальнейшем изучении. Практический интерес представляет изучение результирующего ответа организма на хроническое воздействие совокупности соединений разного строения, токсичности и путей поступления в организм [58].

Кроме того, эндокринологическое общество акцентирует внимание на том, что в отношении «эндокринных дизрапторов» классический токсикологический принцип «доза определяет яд» не всегда состоятелен, и концепция должна быть иной. Их эффекты относят к немонотонным, проявляющимся в экстремально низких концентрациях (наномикромолярном и пикомолярном диапазоне) [59].

Классические исследования токсичности препаратов, как правило, не затрагивают широкий спектр потенциальных побочных эффектов, в том числе обусловленных нарушениями в эндокринной системе. Усилия в направлении систематического мониторинга и изучения веществ, обладающих возможностью влиять на развитие СД2, и последующего принятия регулирующих решений недостаточны [60]. Представленный обзор отражает дефицит информации по медико-биологическим эффектам средств химизации сельского хозяйства, без которых обеспечение продовольственной безопасности является нереальным, для разработки и внедрения программ снижения ущерба здоровью, связанного с СД2.

Заключение

Необходимы дальнейшие целенаправленные эпидемиологические исследования об экологических рисках развития сахарного диабета 2-го типа с токсикологической оценкой приоритетных загрязняющих веществ атмосферного воздуха и наиболее широко применяемых на данном этапе пестицидов на новых принципах с учётом накопленных данных и результатов биомониторинга. В отсутствие официального признания диабетогенных свойств у тех или иных соединений невозможно полноценное применение методологии оценки риска для населения и контроля ситуации на территориях.

Литература

(пп. 4, 5, 10–15, 17–20, 22, 24–26, 28–31, 34–60 см. References)

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017; 20 (1): 13–41.
2. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2014; 3: 17–22.
3. Евстифеева С.Е., Шальнова С.А., Деев А.Д., Белова О.А., Гринштейн Ю.И., Дупляков Д.В. и соавт. Риск сахарного диабета и его ассоциации с социально-демографическими и поведенческими факторами риска в российской популяции: данные исследования ЭССЕ-РФ. *Российский кардиологический журнал*. 2017; 149 (9): 13–20.
4. Государственный доклад «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году». М.; 2014.
5. P 2.1.10.1920-04. Руководство по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. М.; 2004.
6. Сазонова О.В., Садовой М.А., Трофимович Е.М., Финченко Е.А., Шалыгина Л.С. Влияние техногенных факторов окружающей среды на заболеваемость сахарным диабетом. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2013; 6: 21–3.
7. Гегер Э.В. Анализ заболеваемости сахарным диабетом в районах Брянской области с различной степенью техногенного загрязнения. *Вестник ОГУ*. 2011; 4: 76–80.
8. Лебедева Е.Н., Красиков С.И., Ревкова Е.Г. Экологически обусловленные заболевания. Об актуальности исследования адипозопатии: причин развития, методов лечения и профилактики. *Интеллект. Инновации. Инвестиции*. 2013; 1: 166–78.
9. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю. Генетические основы сахарного диабета 2-го типа. *Сахарный диабет*. 2013; 16 (4): 11–6.
10. Абусуев С.А., Хачиров Д.Г. Отдаленные последствия применения пестицидов и заболеваемость сахарным диабетом в сельской местности. *Проблемы эндокринологии*. 1996; 5: 12–4.
11. Ревич Б.А. *Стойкие органические загрязнители в местных продуктах питания: риски для здоровья населения*. Самара: Ас Гард; 2014. 48 с.
12. Батурич А.К., Сорокина Е.Ю., Погожева А.В., Пескова Е.В., Макурина Е.В. Региональные особенности полиморфизма генов, ассоциированных с ожирением (rs9939609 гена FTO и Trp64Arg гена ADRB3), у населения России. *Вопросы питания*. 2014; 83 (2): 35–41.
13. Драпкина О.М., Елиашевич С.О., Шепель Р.Н. Ожирение как фактор риска хронических неинфекционных заболеваний. *Российский кардиологический журнал*. 2016; 134 (6): 73–9.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes Mellitus. *Sakharnyy diabet [Diabetes]*. 2017; 20 (1): 13–41. (in Russian)
2. Mustafina SV, Simonova GI, Ryamar O.D. Comparative characteristics of risk scales of type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet [Diabetes]*. 2014; 3: 17–22. (in Russian)
3. Evstifeeva S.E., Shalnova S.A., Deev A.D., Belova O.A., Grinshtein Yu.I., Duplyakov D.V. et al. The risk of diabetes mellitus and its association with socio-demographic and behavioral risk factors in the Russian population: data from the ESSE-RF study. *Rossiyskiy kardiologicheskii zhurnal*. 2017; 149 (9): 13–20. (in Russian)
4. CAS Assigns the 100 Millionth CAS Registry Number to a Substance Designed to Treat Acute Myeloid Leukemia. October 25, 2016. <http://support.cas.org/news/media-releases/100-millionth-substance>.
5. Prüss-Ustün A., Vickers C., Haefliger P., Bertollini R. Knowns and unknowns on the burden of disease due to chemicals: a systematic review. *Environ Health*. 2011; 10 (1): 9–24.
6. On the state of sanitary and epidemiological welfare of the population in the Russian Federation in 2013. State report. Moscow; 2014. (in Russian)
7. P 2.1.10.1920-04. Guidelines for assessing the health risks of the public when exposed to environmental pollutants. Moscow; 2004. (in Russian)
8. Sazonova O.V., Sadovoy M.A., Trofimovich E.M., Finchenko E.A., Shalygina L.S. Influence of technogenic environmental factors on the incidence of diabetes mellitus. *Problemy sotsial'noy gigiyeny, zdoravookhraneniya i istorii meditsiny [Problems of Social Hygiene, Public Health and History of Medicine]*. 2013; 6: 21–3 (in Russian).
9. Geger E.V. Analysis of the incidence of diabetes mellitus in areas of the Bryansk region with varying degrees of man-made pollution. *Vestnik OGU [Bulletin of the OSU]*. 2011; 4: 76–80.
10. Balti E.V., Echouffo-Tcheugui J.B., Yako Y.Y., Kengne A.P. Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014; 106 (2): 162–72.
11. Wang B., Xu D., Jing Z., Liu D., Yan S., Wang Y. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol*. 2014; 171 (5): 173–82.
12. Meo S.A., Memon A.N., Sheikh S.A., Rouq F.A., Usmani A.M., Hassan A. et al. Effect of environmental air pollution. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015; 19 (1): 123–8.
13. Sun K., Liu D., Wang C., Ren M., Yang C., Yan L. Passive smoke exposure and risk of diabetes: a meta-analysis of prospective studies. *Endocrinology*. 2014; 47 (2): 421–7.
14. Weinmayr G., Hennig F., Fuks K., Nonnemacher M., Jakobs H., Möhlenkamp S. et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of type 2 diabetes mellitus in a cohort study: effects of total and traffic-specific air pollution. *Environ Health*. 2015; 14: 53.
15. Orioli R., Cremona G., Ciancarella L., Solimini A.G. Association between PM10, PM2.5, NO₂, O₃ and self-reported diabetes in Italy: A cross-sectional, ecological study. *PLoS ONE*. 2018; 13 (1): e0191112.
16. Lebedeva E.N., Krasikov S.I., Revkova Ye.G. Ecologically caused diseases. On the relevance of the study of adiposopathy: the causes of development, methods of treatment and prevention. *Intellekt. Innovatsii. Investitsii [Intelligence. Innovation. Investments]*. 2013; 1: 166–78. (in Russian)
17. Serdar M.A., Bakir F., Hasimi A., Celik T., Akin O., Kenar L. et al. Trace and toxic element patterns in nonsmoker patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus, impaired glucose tolerance, and fasting glucose. *Int J Diabetes Dev Countries*. 2009; 29 (1): 35–40.
18. Huda Sh.A. Trace Elements levels and oral manifestations in type 2 diabetic patients. *IPMJ*. 2014. 13 (2): 161–4.
19. Edwards J.R., Prozialeck W.C. Cadmium, diabetes and chronic kidney disease. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2009; 238 (3): 289–93.

20. Spangler J.G. Diabetes mortality and environmental heavy metals in North Carolina counties: An ecological study. *Int J Diabetes Mellit.* 2012; 2 (4). Article ID: 24438.
21. Bondar I.A., Shabelnikova O.Yu. Genetic basis of type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyy diabet [Diabetes]*. 2013; 16 (4): 11–6. (in Russian)
22. Eze I.C., Imboden M., Kumar A., von Eckardstein A., Stolz D., Gerbase M.W. et al. Air pollution and diabetes association: Modification by type 2 diabetes genetic risk score. *Environ Int.* 2016; 94: 263–71.
23. Abusuev S.A., Khachirov D.G. The long-term consequences of pesticide use and the incidence of diabetes in rural areas. *Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]*. 1996; 5: 12–4. (in Russian)
24. Starling A.P., Umbach D.M., Kamel F., Long S., Sandler D.P., Hoppin J.A. Pesticide use and incident diabetes among wives of farmers in the Agricultural Health Study. *Occup Environ Med.* 2014; 71 (9): 629–35.
25. Montgomery M.P., Kame F., Saldana T.M., Alavanja M.C.R., Sandler D.P. Incidental diabetes and pesticide exposure among licensed pesticide applicators: agricultural health study 1993–2003. *Amer J Epidem.* 2008; 167 (10): 1235–46.
26. Grün F., Blumberg B. Endocrine disruptors as obesogens. *Mol Cell Endocrinol.* 2009; 304: 19–29.
27. Revich B.A. *Persistent organic pollutants in local food: risks to public health [Stoykiye organicheskiye zagryazniteli v mestnykh produktakh pitaniya: riski dlya zdorov'ya naseleniya]*. Samara: As Gard; 2014. 48 p. (in Russian)
28. Schreinemachers D.M. Perturbation of lipids and glucose metabolism associated with previous 2,4-D exposure: a cross-sectional study of NHANES III data, 1988–1994. *Environ Health.* 2010; 9:11.
29. Legler J., Fletcher T., Govarts E., Porta M., Blumberg B., Heindel J.J. et al. Obesity, diabetes, and associated costs of exposure to endocrine-disrupting chemicals in the European Union. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100 (4): 1278–88.
30. Wimalawansa S.J. Preventing long-term complications of obesity, type 2 diabetes, and metabolic syndrome. *Endocrinol Metab Syndr.* 2015; 4 (4): 206–12.
31. De Long N.E., Holloway A.C. Early-life chemical exposures and risk of metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2017; 10: 101–9.
32. Baturin A.K., Sorokina E.Yu., Pogozheva A.V., Peskova E.V., Makurina E.V. Regional features of polymorphism of genes associated with obesity (rs9939609 gene FTO and Trp64Arg gene ADRB3), in the population of Russia. *Voprosy pitaniya [Problems of Nutrition]*. 2014; 83 (2): 35–41. (in Russian)
33. Drapkina O.M., Eliashovich S.O., Shepel R.N. Obesity as a risk factor for chronic noncommunicable diseases. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2016; 134 (6): 73–9. (in Russian)
34. Dirinck E., Jorens P.G., Covaci A. Obesity and persistent organic pollutants: possible obesogenic effect of organochlorine pesticides and polychlorinated biphenyls. *Obesity (Silver Spring)*. 2011; 19 (4): 709–14.
35. Petrakis D., Vassilopoulou L., Mamoulakis C., Psycharakis C., Anifantaki A., Sifakis S. et al. Endocrine Disruptors Leading to Obesity and Related Diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2017; (10). pii: E1282.
36. Lee Y.M., Ha C.M., Kim S.A., Thoudam T., Yoon Y.R., Kim D.J. et al. Low-dose persistent organic pollutants impair insulin secretory function of pancreatic β -cells: human and in vitro evidence. *Diabetes.* 2017; 66 (10): 2669–80.
37. Airaksinen R., Rantakokko P., Eriksson J.G., Blomstedt P., Kajantie E., Kiviranta H. Association between type 2 diabetes and exposure to persistent organic pollutants. *Diabetes Care.* 2011; 34: 1972–9.
38. Grice B.A., Nelson R.G., Williams D.E., Knowler W.C., Mason C., Hanson R.L. et al. Associations between persistent organic pollutants, type 2 diabetes, diabetic nephropathy and mortality. *Occup Environ. Med.* 2017; 74 (7): 521–7.
39. Song Y., Chou E.L., Baecker A., You N.C., Song Y., Sun Q. et al. Endocrine-disrupting chemicals, risk of type 2 diabetes, and diabetes-related metabolic traits: A systematic review and meta-analysis. *J Diabetes.* 2016; 8 (4): 516–32.
40. Jaacks L.M., Staimez L.R. Association of persistent organic pollutants and non-persistent pesticides with diabetes and diabetes-related health outcomes in Asia: A systematic review. *Environ Int.* 2015; 76: 57–70.
41. Evangelou E., Ntritsos G., Chondrogiorgi M., Kavvoura F.K., Hernández A.F., Ntzani E.E. et al. Exposure to pesticides and diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int.* 2016; 91: 60–8.
42. Suarez-Lopez J.R., Lee D.H., Porta M., Steffes M.W., Jacobs D.R.Jr. Persistent organic pollutants in young adults and changes in glucose related metabolism over a 23-year follow-up. *Environ Res.* 2015; 137: 485–94.
43. Song Y., Yang L. Transgenerational pancreatic impairment with Igf2/H19 epigenetic alteration induced by p, p'-DDE exposure in early life. *Toxicol Lett.* 2017; 280: 222–31.
44. Bahadar H., Mostafalou S., Abdollahi M. Growing burden of diabetes in Pakistan and the possible role of arsenic and pesticides. *J Diabetes Metab Disord.* 2014; 13 (1): 117.
45. Juntarawijit C., Juntarawijit Y. Association between diabetes and pesticides: a case-control study among Thai farmers. *Environ Health Prev Med.* 2018; 23 (1): 3.
46. Keifer M.C., McClure D.L. Pyrethroid exposure and diabetes? *J Agromedicine.* 2014; 19 (4): 335–6.
47. Myers J.P., Antoniou M.N., Blumberg B., Carroll L., Colborn T., Everett L.G. et al. Concerns over use of glyphosate-based herbicide and risks associated with exposures: a consensus statement. *Environ Health.* 2016; 15: 19.
48. Mason R. Glyphosate: destructor of human health and biodiversity. Information from a global network of independent scientists, toxicologists, beekeepers, environmentalists, Governments, Industry and Regulators. 2014; 54. <http://www.farmwars.info>.
49. Mesnage R., Defarge N., Spiroux de Vendomois J., Seralini G.-E. Potential toxic effects of glyphosate and its commercial formulations. *Food Chem Toxicol.* 2015; 84: 133–53.
50. Seralini G.-E. Why glyphosate is not the issue with Roundup. A short overview of 30 years of our research. *J Biol Physics and Chem.* 2015; 15: 9.
51. Mesnage R., Antoniou M.N. Facts and fallacies in the debate on glyphosate toxicity. *Front Public Health.* 2017; 5: 316–23.
52. Samsel A., Seneff S. Glyphosate, pathways to modern diseases III: Manganese, neurological diseases, and associated pathologies. *Surgical Neurology Inter.* 2015; 6: 45.
53. Environmental Protection Agency. Endocrine Disruptor Screening Program. Universe of Chemicals and Validation Principles. November, 2012.
54. Starling A.P., Hoppin J.A. Environmental chemical risk factors for type 2 diabetes: an update. *Diabetes Manag.* 2015; 5 (4): 15.
55. Report of the Joint Meeting of the FAO Panel of Experts on Pesticide Residues in the Food and the Environment and the WHO Core Assessment Group on Pesticide Residues. Geneva, Switzerland. 15–24 September 2015; 647 p.
56. Lasram M.M., Dhoubib I.B., Annabi A., El Fazaa S., Gharbi N. A review on the molecular mechanisms involved in insulin resistance induced by organophosphorus pesticides. *Toxicology.* 2014; 322: 1–13.
57. Dendup T., Feng X., Clingan S., Astell-Burt T. Environmental risk factors for developing type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2018; 15 (1): pii: E78.
58. Stamati N.P., Maipas S., Kotampasi C., Stamatis P., Hens L. Chemical pesticides and human health: the urgent need for a new concept in agriculture. *Front Public Health.* 2016; 4: Article148.
59. Vandenberg L.N., Colborn T., Hayes T.B., Heindel J.J., Jacobs D.R.Jr., Lee D.H. et al. Hormones and endocrine-disrupting chemicals: low-dose effects and nonmonotonic dose responses. *Endocrine Reviews.* 2012; 33 (3): 378–455.
60. Swaminathan K. Pesticides and human diabetes: a link worth exploring? *Diabet Med.* 2013; 30 (11): 1268–71.