

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ГРОМАДСЬКОГО ЗДОРОВ'Я ІМ. О.М. МАРЗЄЄВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

КАЛІНІЧЕВА ВІКТОРІЯ ВАСИЛІВНА

УДК: 616.71-007.23-037:543.272.82:614.78

**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА СВИНЦЮ ЯК ФАКТОРА РИЗИКУ РОЗВИТКУ
ОСТЕОПАТІЙ У НАСЕЛЕННЯ ПРОМИСЛОВИХ ТЕРИТОРІЙ**

14.02.01 – гігієна та професійна патологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертація є рукописом

Робота виконана в Держаному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор **Білецька Елеонора Миколаївна**, ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», завідувач кафедри загальної гігієни

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук **Станкевич Валерій Васильович**, завідувач лабораторії гігієни ґрунту та відходів ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ»

доктор медичних наук, професор **Шафран Леонід Мойсейович**, перший заступник директора, заслужений діяч науки і техніки України ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України»

Захист відбудеться «_____» _____ 2018 року о _____ на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.604.01 при ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ» за адресою: 02094, м. Київ, вул. Попудренка, 50

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ» за адресою: 02094 м. Київ, вул. Попудренка, 50

Автореферат розісланий «_____» _____ 2018 р.

**Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук**

О.М. Литвиченко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Умови сучасної урбанізації, особливо промислових міст, є визначальним фактором у формуванні популяційного здоров'я (Сердюк А.М. і співавт., 2016; Тимченко О.И., 2014; Белецкая Э.Н. и соавт., 2017; Трахтенберг И.М. и соавт., 2011; Шафран Л.М. і співавт., 2017; Луговський С.П. і співавт., 2016; Дмитруха Н.М. і співавт., 2016), проблема впливу свинцю на організм людини набула сьогодні особливого значення й стосується не тільки виробничої діяльності, але й усіх сфер життєдіяльності людини та довкілля, особливо в умовах промислово розвинених територій, до яких належить і Дніпропетровська область.

Забруднення навколишнього середовища – одна з найбільш гострих екологічних проблем сучасності, спричинена рядом факторів, серед яких провідне місце посідають важкі метали (ВМ) – свинець, кадмій, ртуть, мідь, цинк, залізо, як чинники глобальних екологічних та біологічних негативних наслідків для суспільства. За даними ВООЗ (2016), особливо небезпечним металом є свинець – відомий політропний токсин.

Основна небезпека ВМ полягає в постійній їх кумуляції в органах і тканинах людини протягом життя. Так, свинець здатний активно накопичуватися в кістках до 90-95% від загального надходження та формувати додаткове внутрішнє джерело впливу на організм. Враховуючи, що кальцій і свинець розподіляються, депонуються і метаболізуються практично ідентично, головною небезпекою свинцю є не тільки накопичення його в кістковій тканині людини, але й заміщення в ній кальцію, що зменшує щільність та сприяє розвитку остеопорозної патології в населення (Lu H. et. al., 2014; Pemmer B. et. al., 2013; Hongke Lu et. al., 2014).

Впровадження впродовж останніх років у промисловості нових технологій зменшує шкідливу експозицію свинцем на організм у працюючих, але не дозволяє повністю вилучити цей метал з технологічної системи багатьох виробництв. Це зумовлює наявність численного контингенту осіб, які зазнають дії свинцю на рівні фактора малої інтенсивності не тільки у виробництві, але й в умовах техногенного забрудненого навколишнього природного середовища (Буряков С.В. и соавт., 2013; Ахполова В.О. и соавт., 2016)

Порушення взаємовідносин між біотичними й абіотичними елементами на фоні антропогенного навантаження впливає на перебіг більшості біохімічних процесів організму людини, у т.ч. на кісткове ремоделювання. Саме кісткова тканина в організмі людини має найбільші кумулятивні властивості по відношенню до багатьох ксенобіотиків (Brito J.A. et al., 2014; Chen X. et al., 2014; Lee C.M. et al., 2016; Puerto-Parejo L.M. et al., 2017), зокрема до свинцю, який, замінюючи іони кальцію в кристалічній решітці гідроксиапатиту кісткової тканини, призводить до подальших змін структури кістки: пригнічення ростових процесів, погіршення мінерального складу, розвитку остеопорозу (Lakhtin Yu. V., 2013).

Проблема різкого зростання кількості захворювань кістково-м'язової системи організму людини перейшла в останні десятиліття з числа медичних у ранг глобальної проблеми людства. Особлива увага приділяється остеопорозу, який призводить до значної інвалідизації хворих, знижує якість і тривалість їх життя (Прохорова Е.А., 2012; Платонов В.М., 2012). Разом з тим, якщо клінічні аспекти проблеми остеопорозу активно досліджуються, то профілактичному напрямку приділяється незаслужено мало уваги. Так, недостатньо вивчено роль саме свинцю як ризик-фактора остеопорозних станів, практично відсутні дані щодо вмісту osteoасоційованих макро- та мікроелементів у кістковій тканині мешканців промислових територій, ґрунтового вивчення макро- та мікронутрієнтного складу фактичного харчування населення, на жаль, проводиться без урахування біоантагонізму макро- та мікроелементів та забезпечення ними організму, обмаль експериментальних досліджень впливу низькодозових рівнів свинцю на кістковий метаболізм як у натурних, так і в лабораторних умовах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в Державному закладі «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» в рамках науково-дослідної роботи кафедри загальної гігієни: «Гігієнічна діагностика формування екологозалежних мікроелементозів у населення промислового регіону та їх профілактика» (№ держреєстрації 0114U005582).

Мета дослідження. Наукове обґрунтування попередження розвитку остеопатій шляхом мінімізації впливу техногенного забруднення довкілля, особливо свинцем, та оптимізації макро- та мікроелементного статусу населення екологічно кризових територій.

Досягнення цієї мети реалізувалось виконанням таких завдань:

1. Провести аналіз і узагальнення наукових праць вітчизняних та закордонних вчених з теми дисертації.
2. Надати гігієнічну характеристику контамінованості регіональних продуктів харчування свинцем та іншими важкими металами в динаміці часу.
3. Дослідити стан фактичного харчування населення екологічно контрастних територій.
4. Здійснити гігієнічну оцінку аліментарного макро- та мікроелементного забезпечення населення промислового та контрольного міст Дніпропетровської області.
5. Провести біомоніторинг макро- та мікроелементів у кістковій тканині та крові мешканців екологічно контрастних територій.
6. Дослідити вплив низькодозових рівнів свинцю на макро- та мікроелементний склад кісткової тканини в експериментальних умовах.
7. Провести епідеміологічне дослідження стану захворюваності населення на хвороби кістково-м'язової системи та мінеральної щільності кісткової тканини мешканців екологічно контрастних територій Дніпропетровської області.
8. Розробити комплекс гігієнічних рекомендацій з профілактики розвитку остеопатій у населення промислового регіону.

Об'єкт дослідження: вплив техногенного забруднення, у першу чергу свинцем, на умови формування дисбалансу макро- та мікроелементного статусу та остеопатій у населення екологічно кризових територій Дніпропетровської області та в умовах лабораторного експерименту.

Предмет дослідження: гігієнічна оцінка вмісту свинцю, інших важких металів (кадмій, ртуть, миш'як) та біотичних макро- та мікроелементів (кальцій, магній, цинк, мідь) в основних групах продуктів харчування, аліментарна забезпеченість організму есенціальними елементами, фізіолого-гігієнічна оцінка фактичного харчування, біомоніторинг кальцію, магнію, цинку та міді в кістковій тканині і крові людини, вивчення концентрацій свинцю, кальцію, цинку, міді та кадмію в кістках лабораторних тварин, епідеміологічне дослідження мінеральної щільності кісток, захворюваність населення на хвороби кістково-м'язової системи.

Методи дослідження: гігієнічні – для оцінки вмісту свинцю, абіотичних та біотичних макро- та мікроелементів у харчових продуктах; біохімічні – для визначення концентрацій макро- та мікроелементів в організмі людини та лабораторних тварин; соціологічні – анкетування населення; епідеміологічні – для визначення рівнів захворюваності населення на хвороби кістково-м'язової системи та дослідження мінеральної щільності кісток мешканців Дніпропетровської області; спектрофотометричні – для визначення вмісту елементів у кістковій тканині; статистичні та математичні – для оцінки залежності показників захворюваності населення на хвороби кістково-м'язової системи та мінеральної щільності кісток від рівня аліментарного надходження макро- та мікроелементів та вмісту свинцю в організмі, експериментальні – для дослідження впливу свинцю на хімічний склад кісток щурів.

Наукова новизна отриманих результатів полягає в тому, що вперше:

- 1) доведена роль свинцю як фактора ризику у формуванні порушення мінеральної щільності кісткової тканини і розвитку остеопатій у населення екологічно кризового регіону на підставі гігієнічних, клінічних, епідеміологічних та експериментальних досліджень;
- 2) встановлено, що в механізмі розвитку остеопатій має місце не тільки безпосередня дія свинцю, як остеотропного контамінанта, на кісткову тканину, але й опосередкований вплив через аліментарний дефіцит остеоасоційованих есенціальних макро- та мікроелементів;
- 3) встановлено, що в реальних умовах низькодозовий вплив свинцю на кісткову тканину має ушкоджуючу дію, яка пов'язана як з безпосереднім його впливом, так і з біоантагонізмом біотичних та абіотичних макро- та мікроелементів між собою;
- 4) розширені закономірності механізму впливу важких металів, зокрема свинцю, на мінеральний склад кісткової тканини людини, що мешкає в умовах техногенного навантаження, а також експериментальних тварин;
- 5) доведено розвиток екологічно детермінованого дисбалансу біотичних та абіотичних макро- та мікроелементів у кістковій тканині мешканців

промислового міста, який кореспондується з аналогічними результатами лабораторного експерименту на щурах;

б) виявлено техногенно пов'язану залежність щільності кісткової тканини жителів промислового міста за денсиметричними показниками МЦК та Т-критерію зі ступенем техногенного забруднення довкілля.

Практичне значення одержаних результатів дослідження полягає в тому, що:

1. Сформована система оцінки модифікуюючих факторів ризику розвитку остеопатій у мешканців екологічних територій.

2. Запропоновані підходи донозологічної діагностики на основі взаємозв'язків у площині: «свинець – продукти харчування – остеасоційовані макро- та мікроелементи – кісткова тканина».

3. Розроблена комплексна система попередження розвитку остеопатій у населення промислового регіону, яка спрямована на головні ланки первинної, вторинної і третинної профілактики, для впровадження її на законодавчому, технічному, санітарно-гігієнічному та медико-біологічному рівнях.

4. Розширено методичні підходи до діагностики і прогнозування порушень макро- та мікроелементного складу кісткової тканини та розвитку остеопатій у населення.

5. За результатами досліджень розроблені та видані методичні рекомендації «Профілактика розвитку диселементозів у населення техногенно забруднених територій», м. Дніпро, 2018 р., затверджені Вченою Радою ДЗ «ДМА» (витяг з протоколу №5 від 25.01.2018 р.), які впроваджені в роботу закладів охорони здоров'я та науково-педагогічний процес.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно проаналізована світова та вітчизняна література з теми цієї роботи, проведено глибокий інформаційний пошук. Автором особисто викопіювано, проаналізовано і статистично опрацьовано дані лабораторних досліджень харчових продуктів, денситометричних досліджень та показників захворюваності населення, а також самостійно виконаний фрагмент експериментальних досліджень. Спільно з науковим керівником сформульовані мета і завдання дисертації, обрані адекватні методи досліджень, обговорені і сформульовані висновки та розроблені практичні рекомендації. Біомоніторинг абіотичних та біотичних елементів у кістках та крові мешканців екологічно-контрастних територій Дніпропетровської області був проведений сумісно з кафедрою травматології та ортопедії (зав. – академік НАМН України, д.мед.н., проф. О.Є. Лоскутов) та Придніпровським регіональним центром з питань еколого-гігієнічної та медико-біологічної оцінки промислових відходів (кер. – д.мед.н., проф. О.А. Шевченко). Автором проведена пробопідготовка біоматеріалів (кісткова тканина, кров) для подальшого дослідження в них остеасоційованих елементів та статистична обробка отриманих результатів. Сформульовані основні висновки та пропозиції. Дисертанткою не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації представлено та обговорено на: Міжнародній науково-практичній конференції «Роль та місце медицини у забезпеченні здоров'я людини у сучасному суспільстві» (Одеса, 2014); Пленумі Наукової ради з екології людини та гігієни навколишнього середовища РФ «Комплексное воздействие факторов окружающей среды и образа жизни на здоровье населения: диагностика, коррекция, профилактика» (Москва, 2014); наукових конференціях студентів і молодих учених «Новини і перспективи медичної науки» (Дніпро, 2015р., 2016р., 2017р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє» (Дніпро, 2016); науково-практичній конференції «Довкілля і здоров'я» (Тернопіль, 2017р., 2018р.); науково-практичній конференції (XVI-XVII читання ім. В.В. Підвисоцького» (Одеса, 2017р., 2018р.); міжнародній заочній науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (Миколаїв, 2017); науковій конференції «Бабенківські читання» (Яремче, 2017р.); International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine» (Люблін, 2017 р.); Thirt Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium (Київ, 2018 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 19 наукових робіт, з яких 1 стаття у фаховому журналі, 5 – у фахових виданнях України, що входять до наукометричних баз, та 1 – у фаховому виданні України, що входить до бази Web of Science, 12 тез, 1 методичні рекомендації, 1 свідоцтво про авторське право на твір.

Впровадження результатів дослідження.

Впроваджено в роботу закладів охорони здоров'я (ДУ «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України», КЗ «Дніпропетровська міська клінічна лікарня № 2»), крім того, результати досліджень впроваджені в науково-педагогічний процес (каф. загальної гігієни та екології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; каф. загальної гігієни з екологією Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; каф. загальної гігієни та екології Запорізького державного медичного університету; каф. гігієни та екології №1 Харківського національного медичного університету).

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 226 сторінках машинопису, складається зі вступу, огляду літератури, розділу «Об'єкти, методи та обсяг досліджень», 4 розділів власних досліджень, практичних рекомендацій, висновків, додатків. Робота ілюстрована 42 таблицями, 57 рисунками. Бібліографічний показник включає 269 літературних джерел. Серед них кирилицею – 170 та латиницею – 99.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** розкрито суть наукової проблеми щодо негативного впливу свинцю на кісткову тканину та вміст у ній остеоасоційованих елементів, обґрунтовано актуальність теми, окреслений напрямок необхідних досліджень, сформульована мета та завдання, визначено наукову новизну і практичну цінність роботи, особливо внесок здобувача, апробація результатів та публікації.

Розділ 1 присвячено аналітичному огляду літератури вітчизняних та зарубіжних авторів, де розглядаються біоантагоністичні взаємовідносини абіотичних та біотичних елементів, їх вплив на кістковий метаболізм та сучасні погляди на проблему техногенного забруднення навколишнього середовища. Найявні наукові праці розкривають переважно окремі аспекти теми та іноді містять протиріччя, недостатньо вивчено роль саме свинцю як ризик-фактора остеопатій, практично відсутні дані щодо вмісту остеоасоційованих макро- та мікроелементів у кістковій тканині мешканців промислових територій, ґрунтовне вивчення макро- та мікронутрієнтного складу фактичного харчування населення, на жаль, проводиться без урахування біоантагонізму макро- та мікроелементів та забезпечення ними організму, обмаль експериментальних досліджень впливу низькодозових рівнів свинцю на кістковий метаболізм як у натурних, так і в лабораторних умовах. Таким чином, проблема впливу свинцю на ризик розвитку остеопатій у населення екологічно напружених територій залишається пріоритетною і має багато невирішених питань. На основі узагальнення наведених та проаналізованих даних літератури встановлено відсутність у науковому просторі комплексних робіт з обраної теми, що обґрунтовує необхідність проведення досліджень з метою визначення основних особливостей низькодозового впливу свинцю на рівень остеоасоційованих макро- та мікроелементів, задля розробки та впровадження профілактичних заходів з мінімізації негативного впливу абіотичного металу на ризик розвитку остеопатій серед мешканців промислової території.

У **другому розділі** представлено об'єкти, обсяг і методи досліджень, які застосовувались для вирішення поставлених завдань. Відповідно до методичних та методологічних принципів доказової гігієни проведена оцінка факторів ризику виникнення патології опорно-рухової системи населення промислових територій та розробка профілактичних заходів, що передбачає необхідність застосування комплексу гігієнічних, клінічних, епідеміологічних, експериментальних, біохімічних, соціологічних, статистичних і математичних методів дослідження. У зв'язку з цим, наші дослідження були розподілені на окремі, проте взаємозалежні, етапи:

1 етап – гігієнічні дослідження, проведені в умовах промислового міста Дніпро. В якості території порівняння було обране місто Новомосковськ, оскільки вказані міста однорідні за клімато-географічними, соціально-гігієнічними параметрами, статево-віковим складом населення, рівнем медичного обслуговування, але контрастні за рівнем техногенного забруднення. Цей етап полягав у оцінці фактичного харчування населення та визначенні

вмісту в продуктах харчування та харчовій сировині Дніпропетровської області абіотичних і біотичних елементів;

2 етап – клініко-гігієнічні дослідження. Для цього етапу було сформовано однорідну за статтю та віком (від 29 до 64 років) вибірку населення екологіконтрастних територій, що проживали не менше 5 років у відповідних містах та не мали професійних шкідливостей, гострих й хронічних захворювань, рентгенологічних ознак остеопорозу, в яких було проведено біомоніторинг елементного статусу організму (кісткова тканина, кров);

3 етап – епідеміологічні дослідження. Було проведено вивчення рівнів поширеності захворюваності населення Дніпропетровської області на хвороби кістково-м'язової системи та аналіз даних мінеральної щільності кістки (МЦК) населення промислової та контрольної територій;

4 етап – експериментальні дослідження низькодозового впливу сполук свинцю і цинку в органічній та неорганічній формах за умови їх ізольованої та комбінованої дії на кісткову тканину щурів у підгострому досліді;

5 етап полягав у науковому обґрунтуванні й розробці системи профілактичних заходів з попередження розвитку остеопатій у населення промислового міста (рис.1).

Оцінка фактичного харчування проведена з використанням анкетно-опитувального методу в 255 респондентів – постійних мешканців міст спостереження, віком від 18 до 59 років, II групи фізичної активності, які були сформовані в 6 груп спостереження за віком, гендерними відмінностями та місцем проживання.

Вивчення раціонів харчування серед дорослого населення у м. Дніпро та в м. Новомосковську проведено методом добового (24-годинного) відтворення харчування (ВООЗ, 1995) за спеціально розробленою «Картою-схемою» із вказівкою ваги всіх страв та продуктів, що споживаються за добу. Вміст макро- та мікроелементів у продуктах підраховували з використанням таблиць хімічного складу і харчової цінності продуктів з урахуванням кулінарних втрат при термічній обробці. Гігієнічну оцінку раціонів виконували за показниками нутрієнтів, регламентованих нормами фізіологічних потреб (2017 р.).

Гігієнічному аналізу контамінованості харчових продуктів свинцем, кадмієм, ртуттю і миш'яком та вмістом у них мікроелементів – цинку та міді підлягали результати їх систематичного санітарного контролю, виконаного Державною установою «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України» (в.о. директора – к.мед.н., доц. О.П. Штепа) та відокремленим структурним підрозділом «Новомосковський міськрайонний відділ лабораторних досліджень Державної установи «Дніпропетровський обласний лабораторний центр МОЗ України» (зав. – Т.А. Роменська) протягом 2011-2016 рр.

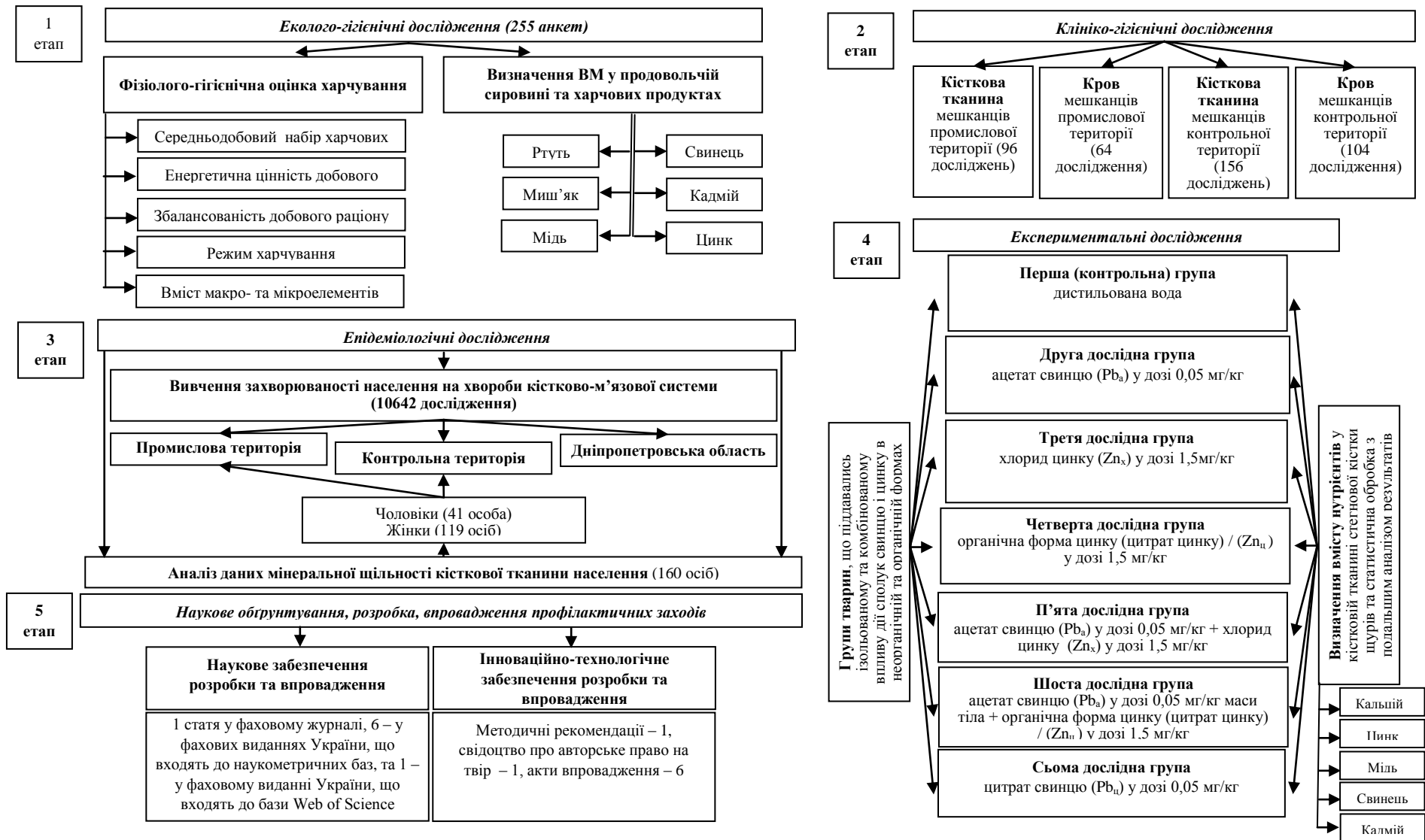


Рис.1. Дизайн досліджень

Клініко-гігієнічні дослідження були проведені морбідно в 42 пацієнтів сумісно з клініцистами – співробітниками кафедри травматології та ортопедії (зав. – академік НАМН України, д.мед.н., проф. О.Є. Лоскутов). Кожний пацієнт був ознайомлений з обсягом запланованого дослідження та дав інформовану на це згоду при дотриманні принципів біоетики. Інтерв'ювання проводили за допомогою розробленої нами карти-анкети. Біомоніторинг проводився у практично здорових осіб при ендопротезуванні за рентгенологічного підтвердження відсутності остеопорозу. Інтраопераційно відбирали кров (2 мл) та кісткову тканину (1-2 грами).

Визначення абіотичних та біотичних нутрієнтів у біосубстратах (кісткова тканина та кров) проводилось методом атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно-зв'язаною плазмою (ICP-AES). Пробопідготовка зразків кісткової тканини проводилась у декілька етапів відповідно до методичних рекомендацій МУК 4.1.1483-03.

Аналіз захворюваності кістково-м'язової системи проводили за даними Центру медичної статистики МОЗ України для дорослого (18-59 років) чоловічого та жіночого населення промислового, контрольного міст та Дніпропетровської області загалом протягом п'ятирічного періоду. Епідеміологічне дослідження було проведено з використанням документації Комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №2» (гол. лікар – к.мед.н., С.І. Вальчук) за 2011–2017 рр. Методом суцільної вибірки з 10642 медичних карт (форма № 003/о) відібрано 979 з діагнозами коксартроз (за МКХ-10 – M16.0–M16.2, M16.9), перелом стегнової кістки (за МКХ-10 – S72.0–72.2) та остеохондроз хребта (за МКХ-10 – M42.1, 42.9) із супутньою остеопенією за висновком рентгенологічного дослідження.

Нами було вивчено результати дослідження рівня мінеральної щільності кістки за показниками МЩК та Т-критерієм, які визначали за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії в осіб віком від 18 до 65 років, на денситометрі Lunar DPX, на базі обласної клінічної лікарні ім. І.І. Мечникова (гол. лікар – д. мед. н., проф. С.А. Риженко) протягом 2011-2017 рр. Були викопіювані та проаналізовані результати досліджень, а саме МЩК, Т- критерій, вік, стать, зріст та маса тіла, тривалість проживання на екологіконтрастних територіях – не менше 5 років.

Для повної доказовості нашого головного завдання – визначення ролі впливу свинцю на макро- та мікроелементний склад кісткової тканини, було виконане моделювання його дії на лабораторних щурах.

Для проведення експериментальних досліджень було обрано самиць щурів лінії Wistar віком 3–3,5 місяці, з масою тіла 170-200 г, яким вводили дистильовану воду (1 група), ізольовано вводили: ацетат свинцю в дозі 0,05 мг/кг маси тіла (2 група), хлорид цинку – 1,5 мг/кг маси тіла (3 група) і цитрат цинку – 1,5 мг/кг маси тіла (4 група). Ацетат свинцю в дозі 0,05 мг/кг маси тіла вводили в комбінації з хлоридом цинку в дозі 1,5 мг/кг маси тіла (5 група) та з цитратом цинку в дозі 1,5 мг/кг (6 група). Дозу цитрату свинцю – 0,05 мг/кг маси тіла також вводили ізольовано (7 група). На кінцевому етапі

дослідження після миттєвої декапітації тварин під тіопенталовим наркозом стегнову кістку виділяли за загальноприйнятими методиками. У кістковій тканині визначали кількість кальцію (методом титрування) та свинцю, цинку, міді, кадмію (методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії).

При статистичному аналізі результатів розраховувались відносні й середні величини, проводилась перевірка нормальності розподілу кількісних показників з використанням критеріїв Колмогорова-Смирнова і Шапіро-Уїлка з виправленням Лілєфорса; перевірка рівності дисперсій за допомогою критерію Фішера (F); оцінка достовірності різниці середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом за критерієм Стюдента (t); множинне порівняння з контрольною групою за критерієм Даннетта (Dunnnett test); дисперсійний аналіз ANOVA; однорідність груп. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (ρ), лінійної кореляції Пірсона (r); регресійний аналіз з розрахунком множинних (R) і парціальних коефіцієнтів кореляції (r), коефіцієнтів детермінації (R²).

Статистична обробка та аналіз результатів виконані за загальноприйнятими методиками з використанням ліцензійних програм статистичного аналізу Statistica v.6.1 та Microsoft Excel (StatSoftInc., серійний №AGAR909E415822FA).

Розділ 3. Результати проведеного гігієнічного дослідження свідчать про дисбаланс основних нутрієнтів у харчуванні населення за рахунок значного дефіциту споживання молочних продуктів – на 57%, свіжих овочів і фруктів – на 53%, м'яса і риби - на 18-37% від добової потреби, який характерний для мешканців промислового міста (рис. 2).



Рис. 2. Середньодобовий продуктовий набір дорослого населення м. Дніпро порівняно з нормою (Постанова КМ від 11.11.2016 р. № 780)

Визначений розрахунковим методом рівень кальцію, цинку та міді в добових харчових раціонах мешканців екологіконтрастних міст свідчить, що аліментарна забезпеченість дослідженими елементами населення промислового міста нижча на 35-62% відносно їх фізіологічної потреби і на 1-4% відносно контрольного міста (рис. 3).

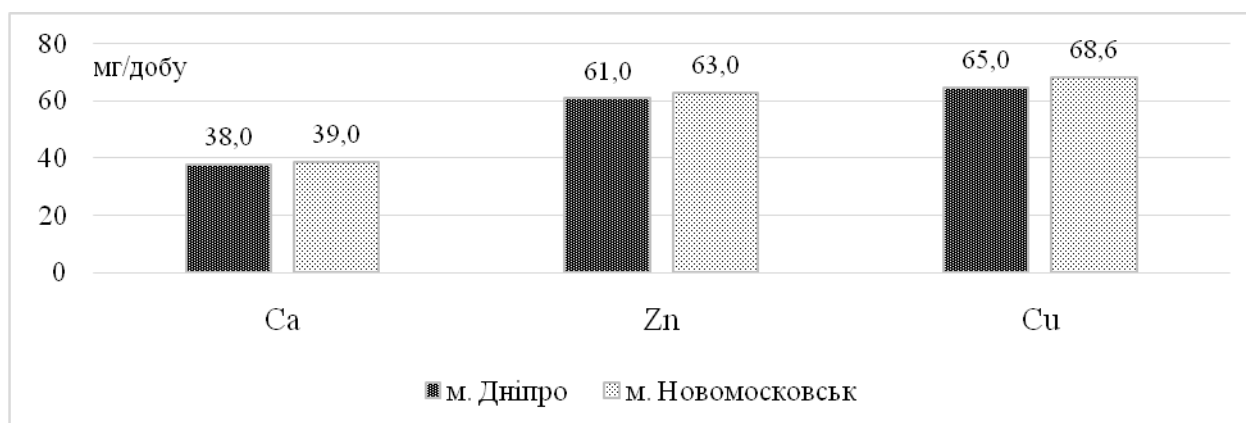


Рис. 3. Вміст кальцію, цинку та міді в добових раціонах мешканців екологіконтрастних територій (розрахунковий метод)

Аналіз вживання населенням вітамінно-мінеральних добавок свідчить, що серед опитуваних лише 21% чоловіків та 35% жінок (рис. 4) у щоденному раціоні їх споживають, причому частка вживання мінеральних компонентів досить незначна, що вказує на необізнаність і неналежну увагу населення до цієї необхідної складової харчування.

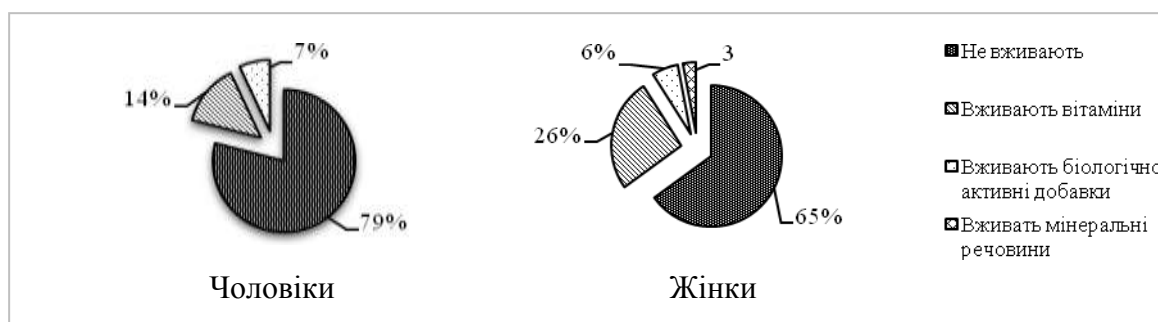


Рис. 4. Вживання населенням вітамінно-мінеральних добавок

Гігієнічний аналіз вмісту свинцю, інших важких металів та есенціальних мікроелементів свідчив, що в основних групах продуктів харчування та харчовій сировині м. Дніпро середня концентрація свинцю вища на 66,7% ($p < 0,001$) і кадмію на 33,3% ($p < 0,001$) порівняно з м. Новомосковськом. Середній вміст мікроелементів – цинку й міді у продуктах становив $3,92 \pm 0,02$ мг/кг (для цинку), що нижче на 21,91% ($p < 0,001$), і $0,84 \pm 0,004$ мг/кг (для міді), що нижче на 37,7%, порівняно з контролем (табл. 1).

Таблиця 1

Вміст металів у продуктах харчування та сировині екологіконтрастних міст Дніпропетровської області за 2011-2016 роки ($M \pm m$)

Місто спостереження	Концентрації металів, мг/кг			
	свинець	кадмій	цинк	мідь
Дніпро	$0,09 \pm 0,0004^*$	$0,012 \pm 0,00005^*$	$3,92 \pm 0,02^*$	$0,84 \pm 0,004^*$
Новомосковськ	$0,03 \pm 0,0002$	$0,008 \pm 0,00005$	$4,99 \pm 0,009$	$1,34 \pm 0,04$

Примітка. * – $p < 0,001$ порівняно з м. Новомосковськом.

Аналіз динаміки вмісту остеотропних абіотичних елементів – свинцю та кадмію – у харчових продуктах промислового регіону виявив його зростання протягом останніх 5 років у 1,7-5 разів у продуктах як рослинного, так і тваринного походження (рис. 5).

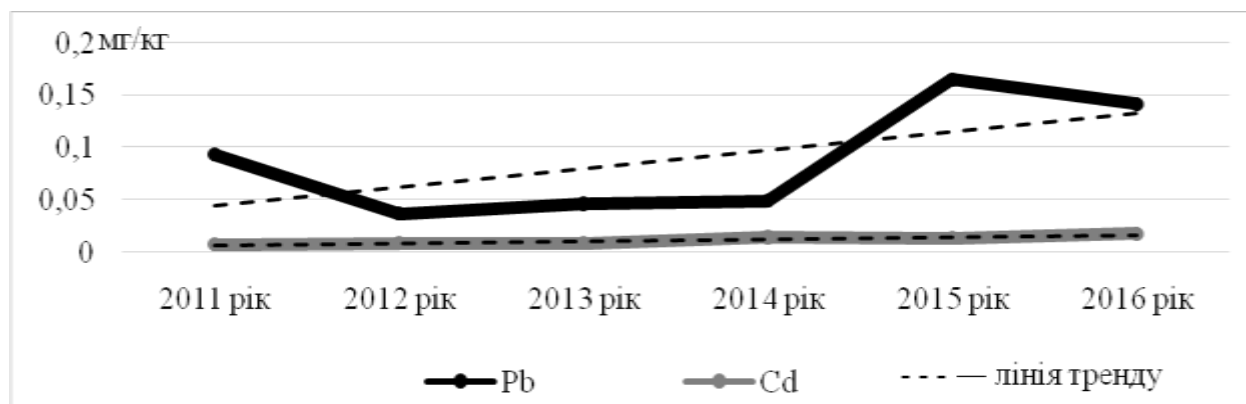


Рис. 5. Динаміка вмісту остеотропних абіотичних елементів у харчових продуктах промислового регіону протягом 2011-2016 рр.

У розділі 4 наведені результати клініко-гігієнічних досліджень серед мешканців екологічно контрастних територій, які свідчать, що в кістковій тканині мешканців промислового міста середні концентрації остеотропних макроелементів кальцію та магнію достовірно нижчі на 20% і 23% відповідно. Відмічається також зниження вмісту мікроелементів (цинку, міді та марганцю) на 16%, 14% і 30% відповідно, порівняно з аналогічними даними жителів контрольної території, та загалом нижче у 1,9-3,5 разу від їх фізіологічної норми. У той же час рівень заліза в кістковій тканині був вищим на 17% у мешканців промислової території порівняно з контрольною (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст макро- та мікроелементів у кістковій тканині мешканців екологічно контрастних територій, мг/кг (n=42)

Елемент	Промислова територія		Контрольна територія		ДВ
	M±m	ДІ	M±m	ДІ	
Макроелементи					
Кальцій	49164,25± 2380,93	44238,1; 54090,4	61033,85± 1570,43	57955,8; 64111,9	p<0,001
Магній	1463,44± 97,76	1261,17; 1665,71	1888,21± 78,92	1733,53; 2042,89)	p=0,0013
Залізо	110,11± 7,24	95,13; 125,09	94,06±9,68	75,09; 113,03	p=0,189
Мікроелементи					
Цинк	44,23± 2,9	38,23; 50,23	52,41±1,44	49,59; 55,23	p= 0,016
Мідь	0,83±0,03	0,77; 0,89	0,96±0,03	0,9; 1,02	p= 0,014
Марганець	3,04±0,28	2,47; 3,61	4,34±0,46	3,44; 5,24	p=0,031

Примітки: ДІ – 95% довірчий інтервал; ДВ – достовірність відмінностей

Математичне опрацювання і розрахунок відносного ризику довели зростання впливу антропогенного навантаження навколишнього середовища на зменшення вмісту кальцію в кістковій тканині, який за відношенням шансів вище в 5,6 разу, цинку – у 12 разів, та міді – у 6 разів, порівняно з особами, які проживають на контрольній території.

Середні концентрації біотичних макро- та мікроелементів у крові досліджуваного населення (табл. 3) промислової території нижче для магнію на 18,8% ($p < 0,05$), заліза – на 14,8% ($p < 0,05$) порівняно з особами контрольної території та становлять $44,83 \pm 1,39$ мг/л і $55,19 \pm 7,79$ мг/л та $212,20 \pm 15,7$ мг/л і $249,04 \pm 10,7$ мг/л відповідно. У той же час достовірно значущої різниці вмісту цинку та міді у крові жителів екологіконтрастних територій нами не виявлено.

Таблиця 3

Вміст макро- та мікроелементів у крові мешканців екологіконтрастних територій, мг/л (n=42)

Елемент	Промислова територія		Контрольна територія		ДВ
	M±m	ДІ	M±m	ДІ	
Макроелементи					
Магній	$44,83 \pm 1,39$	41,95; 47,71	$55,19 \pm 7,79$	39,92; 70,46	$p < 0,05$
Залізо	$212,20 \pm 15,7$	179,66; 244,74	$249,04 \pm 10,7$	228,06; 270,02	$p < 0,05$
Мікроелементи					
Цинк	$4,68 \pm 0,26$	4,15; 5,21	$5,13 \pm 0,31$	4,52; 5,74	$p = 0,26$
Мідь	$0,46 \pm 0,01$	0,44; 0,48	$0,47 \pm 0,01$	0,44; 0,5	$p = 0,88$

Примітки: ДІ – 95% довірчий інтервал; ДВ – достовірність відмінностей

Виявлене достовірне зниження рівнів остеоасоційованих макро- та мікроелементів у крові та кістковій тканині мешканців промислового регіону зумовлює порушення кісткового метаболізму і сприяє зниженню мінеральної щільності кісткової тканини та, як наслідок, розвитку остеопатій.

Отримані нами дані щодо зниження аліментарного забезпечення біотичними та підвищеного надходження абіотичних макро- та мікроелементів до організму людини в умовах техногенно денатурованого довкілля, зниження рівнів остеоасоційованих елементів у кістковій тканині та крові мешканців екокризової території та зниження мінеральної щільності кістки, порівняно з жителями контрольної території, зумовили доцільність вивчення в експерименті ізольованої та комбінованої дії сполук свинцю і цинку, як його доведеного біоантагоніста, в органічній та неорганічній формах, на кісткову тканину щурів у підгострому досліді, результати якого представлено в розділі 5.

Результати вивчення остеотропної дії низьких доз металів у органічній та неорганічній формах представлені в таблиці 4.

Вміст остеасоційованих елементів у кістковій тканині щурів дослідних та контрольної груп

№ групи	Фактори впливу та дози	Елементи, М±m				
		кальцій, мг/г	свинець, мг/кг	цинк, мг/кг	кадмій, мг/кг	мідь, мг/кг
1	Контроль	109,1±0,17	31,37±2,3	281,87±4,4	1,47±0,08	6,85±0,7
2	Pb_a (0,05 мг/кг)	78,5±0,06 ^{#, °°}	60,8±4,27 ^{*, #}	262,53±5,51 ^{*, ##}	1,84±0,07 ^{*, #}	3,87±0,28 ^{*, #, °°}
3	Zn_x (1,5 мг/кг)	154±0,4 ^{***, #}	16,07±1,24 ^{*, #}	284,05±19,75 ^{*, #, °}	1,29±0,31 ^{*, #, °°}	5,46±0,75
4	Zn_ц (1,5 мг/кг)	230,7±3,16 ^{*, #, °}	14,53±1,08 ^{*, #}	320,85±4,43 ^{*, #}	0,94±0,09 ^{*, #}	4,44±0,19 ^{*, #, °}
5	Pb_a + Zn_x (0,05 мг/кг+ 1,5 мг/кг)	91,4±0,2 [#]	50,14±2,55 ^{*, #}	266,45±3,53 ^{##}	1,67±0,01 ^{##}	4,08±0,15 ^{*, #, °}
6	Pb_a + Zn_ц (0,05 мг/кг+ 1,5 мг/кг)	95,8±0,27 [#]	33,17±1,72	300,22±2,93 ^{*, #}	1,94±0,07 ^{*, #}	4,75±0,25 ^{*, ##, °°}
7	Pb_ц (0,05 мг/кг)	111,5±0,57	45,69±4,42 ^{*, #, °°}	250,26±2,09 ^{*, #, °}	1,44±0,06	3,78±0,15 ^{*, #, °}

Примітки: за критерієм Даннетта (Dunnett test): *- p<0,01; ** - p<0,05 за критерієм Фішера: ° - p<0,01; °° - p<0,05; за критерієм Стьюдента: # - p<0,01; ## - p<0,05 – порівняно з контролем.

Отримані результати свідчать, що низькодозовий вплив свинцю протягом підгострого дослідження зумовлює достовірне зменшення вмісту кальцію в кістковій тканині на 28% (p<0,01), цинку – на 6,9% (p<0,05), міді – на 43,5% (p<0,01) порівняно з аналогічними даними контрольної групи тварин, що знижує її щільність та, на фоні порушення співвідношення Cu:Zn, спотворює кістковий метаболізм і потенціює розвиток остеопеній та остеопорозних станів організму. Цілком очікуваним є той факт, що вміст свинцю в кістковій тканині тварин 2 групи збільшився вдвічі (60,8±4,27 мг/кг) порівняно з контролем (31,37±2,3 мг/кг), що свідчить про активне накопичення цього абіотичного металу кістковою тканиною, навіть за умов його низькодозового впливу.

Виявлено, що комбінований вплив свинцю та органічної і неорганічної форм цинку достовірно збільшує вміст кальцію на 16,4% (p<0,01) та 22,04% (p<0,001) відповідно, порівняно зі свинцевою групою, що доводить протекторні властивості цинку.

Розраховано, що тип комбінованої дії бінарної суміші «свинець-цинк» на рівень свинцю та кальцію в кістковій тканині характеризується як антагоністичний ($K_{кд}=0,44-0,65$; $K_{зе}=1,53-2,3$ (свинець) та $K_{кд} =0,31-0,39$; $K_{зе}=2,5-3,2$ (кальцій)).

Проведений дисперсійний аналіз ANOVA та Duncan test свідчить, що цитрат цинку підвищує рівні кальцію, цинку та міді в кістковій тканині на фоні

свинцевої інтоксикації на 4,8% ($p>0,05$), 12,7% ($p<0,001$) та 16,4% ($p<0,05$) відповідно, порівняно з тваринами, які за умов свинцевого впливу отримували хлорид цинку.

Виявлено, що цинк в органічній формі має більш потужні протекторні ефекти, ніж макроформа, що підтверджується збільшенням вмісту кальцію в кістковій тканині в 2,1 ($p<0,001$) та 1,4 рази ($p<0,05$) відповідно порівняно з контролем.

У розділі 6 представлені дані гігієнічного аналізу викопіюваних даних результатів оцінки мінеральної щільності кісткової тканини методом остеоденситометрії мешканців промислової та контрольної території.

Результати свідчать, що величина мінеральної щільності кістки (за Т-критерієм) серед дослідженого контингенту за середніми величинами коливалась у межах від $-2,44\pm 0,241$ до $-0,53\pm 0,427$ для чоловіків та від $-1,98\pm 0,134$ до $-0,89\pm 0,209$ для жінок відповідно (табл. 5).

Середній показник Т-критерію для чоловіків м. Дніпро становив $-2,44\pm 0,241$, що в 4,6 рази ($p<0,01$) нижче порівняно з чоловіками контрольної території ($-0,53\pm 0,427$), показник яких знаходиться в межах норми. У чоловічого населення м. Дніпро величина Т-критерію в 1,39 рази нижче порівняно із середнім його рівнем ($-1,75$) серед чоловіків по Україні.

Таблиця 5

**Показники Т-критерію мешканців Дніпропетровської області,
розподілених за місцем проживання**

Населення (стать, місце проживання)	МЩК, г/см ²	Т-критерій	Відхилення відносно норми Т-критерію (-1 до +2,5)**
Чоловіки (м. Дніпро)	$0,9432\pm 0,028^*$	$-2,44\pm 0,241^*$	↓ на 37,12%
Жінки (м. Дніпро)	$0,9355\pm 0,016^*$	$-1,98\pm 0,134^*$	↓ на 33,11%
Чоловіки (контрольні території)	$1,1796\pm 0,07$	$-0,53\pm 0,427$	у межах норми
Жінки (контрольні території)	$1,0782\pm 0,025$	$-0,89\pm 0,209$	у межах норми

Примітки: * – $p<0,01$ порівняно з контрольною територією; ** – норми ВООЗ;
↓ – нижче норм ВООЗ.

У мешканок м. Дніпро виявлено середнє значення Т-критерію на рівні $-1,91\pm 0,134$, що свідчить про остеопенію та в 2,15 рази ($p<0,01$) нижче за жінок контрольної території, в яких величина Т-критерію відповідає нормі та становить $-0,89\pm 0,209$.

Відповідно до отриманих нами даних, серед жінок м. Дніпро Т-критерій у 4,21 рази нижче порівняно із середньоукраїнським його рівнем ($-0,47$) у жінок (Povoroznyuk V.V. et al.)

Середній показник МЩК мешканців промислової території становив $0,9432 \pm 0,028$ г/см², що нижче на 20% ($p < 0,01$) порівняно з чоловіками контрольної території ($1,1796 \pm 0,07$ г/см²). Серед мешканок промислової території показник МЩК відповідав $0,9355 \pm 0,016$ г/см², що на 13,2% ($p < 0,01$) нижче порівняно з жінками контрольної території ($1,1796 \pm 0,07$ г/см²).

Розділ 7 присвячений науковому обґрунтуванню необхідності розробки та впровадження комплексу профілактичних заходів з мінімізації впливу техногенного забруднення довкілля, особливо свинцем, задля оптимізації макро- та мікроелементного статусу населення екологічно кризових територій.

Методичний підхід до розробки профілактичних заходів ґрунтується на гармонійному й послідовному поєднанні основних напрямків загальної та індивідуальної профілактики: законодавчо-правового, технічного і технологічного, санітарно-гігієнічного, медико-біологічного, застосування яких у комплексі дозволить знизити екологічно зумовлені ризики розвитку остеопатій у населення екологічно несприятливої території.

Надаючи безсумнівну пріоритетність первинній профілактиці, останнім часом фахівці все більше уваги приділяють використанню медико-біологічних заходів, тобто вторинній профілактиці, спрямованій на підвищення резистентності організму до впливу екологічних факторів, ефективну нейтралізацію сполук свинцю в біологічних середовищах та інтенсифікацію їх виведення з організму.

Найбільш значущим для здоров'я населення є корекція харчування, незначний дефіцит в якому есенціальних елементів можливо усунути шляхом вживання харчових продуктів із підвищеним їх вмістом. Тільки при більш глибокому їх дефіциті необхідно використовувати дієтичні добавки під контролем лікаря.

Проведений гігієнічний аналіз дієтичних добавок фармакологічного ринку України виявив 113 їх торгових назв, у складі яких є досліджувані нами макро- та мікроелементи в різних комбінаціях. Результати наших досліджень вмісту абіотичних та біотичних елементів у раціонах населення техногенно забрудненої території, регіональних біогеохімічних її особливостей, результати клініко-гігієнічних, експериментальних та епідеміологічних досліджень дозволили рекомендувати лише 11 торгових назв дієтичних добавок, що у своєму складі одночасно містять необхідні організму людини остеосоціювані макро- та мікроелементи.

Комплексний профілактичний підхід щодо реалізації біологічної профілактики передбачає поетапну систему заходів, яка спрямована на виявлення змін елементного статусу, донозологічних змін в організмі людини, з подальшою корекцією мікро- та макроелементного статусу залежно від виду та ступеня виявлених порушень.

ВИСНОВКИ

У дисертації завдяки гігієнічним, клінічним, епідеміологічним і експериментальним дослідженням досягнуто вирішення актуального завдання – обґрунтування комплексної системи профілактики виникнення і розвитку остеопатій у населення промислових міст на підставі вивчення аліментарного забезпечення біотичними та надходження абіотичних макро- та мікроелементів до організму людини в умовах техногенно денатурованого довкілля, яке формує модифікуючі фактори ризику виникнення дисбалансу мінерального складу кісткової тканини людини, та на підставі встановлених закономірностей дозволило підтвердити висунуту наукову гіпотезу і дійти таких висновків:

1. Виявлено особливості контамінованості регіональних харчових продуктів Дніпропетровської області остеотропними абіотичними елементами – свинцем та кадмієм, середня концентрація яких була на 64,9% ($p < 0,001$) і 34% ($p < 0,001$) відповідно вища порівняно з продуктами м. Новомосковськ. Усім основним групам притаманно зростання їх вмісту протягом останніх 5 років у 1,7-5 разу в продуктах як рослинного, так і тваринного походження, що зумовлює небезпечну закономірність для мешканців промислового міста. Середній вміст мікроелементів – цинку й міді в регіональних продуктах промислового міста був нижчим на 21,9% ($p < 0,001$) і 37,7% відповідно порівняно з контрольним. Фактичні середні концентрації досліджуваних елементів у продуктах харчування в промисловому та контрольному містах становили для свинцю – $0,09 \pm 0,004$ мг/кг і $0,03 \pm 0,0002$ мг/кг, кадмію – $0,012 \pm 0,00005$ мг/кг та $0,08 \pm 0,00005$ мг/кг, цинку – $3,89 \pm 0,019$ мг/кг й $4,99 \pm 0,036$ мг/кг, міді – $0,84 \pm 0,004$ мг/кг і $1,34 \pm 0,0089$ мг/кг відповідно.

2. Встановлено глибокий дисбаланс основних нутрієнтів у харчуванні населення за рахунок значного дефіциту споживання молочних продуктів – на 56,5%, свіжих овочів і фруктів – на 52,9%, м'яса й риби - на 17,8-36,6% від добової потреби, який особливо характерний для мешканців промислового міста.

3. Встановлено, що дефіцит споживання основних продуктів харчування, у свою чергу, зумовлює значний дефіцит у харчовому раціоні мешканців промислового регіону остеотропних макро- та мікроелементів – кальцію, цинку й міді, рівень яких у 2,7, 1,8 та 1,5 разу відповідно нижчий за фізіологічну норму.

4. Клініко-гігієнічними дослідженнями доведено, що в кістковій тканині й крові мешканців промислового міста концентрація остеотропних макроелементів кальцію та магнію на 19,5% ($p < 0,001$) та на 22,5% ($p = 0,0013$), а остеотропних мікроелементів цинку, міді та марганцю – на 15,6% ($p = 0,016$), на 13% ($p = 0,014$) і на 29,9% ($p = 0,031$) відповідно, достовірно нижча порівняно з аналогічними даними жителів контрольної території та в 1,9-3,5 разу нижче від їх фізіологічної норми. Зниження вмісту кальцію, магнію, цинку й міді в кістках жителів екологічного міста, який становив $49164,25 \pm 2380,93$ мг/кг, $1463,44 \pm 97,76$ мг/кг, $44,23 \pm 2,9$ мг/кг $0,83 \pm 0,03$ мг/кг відповідно, математично підтверджено збільшенням показника відношення шансів у 5,6-76 разів,

порівняно з даними мешканців контрольної території ($61033,85 \pm 1570,43$ мг/кг, $1888,21 \pm 78,92$ мг/кг, $52,41 \pm 1,44$ мг/кг, $0,96 \pm 0,03$ мг/кг відповідно).

5. Встановлено, що низькодозова дія свинцю, як остеотропного абіотичного металу, в умовах підгострого експерименту призводить до достовірного зниження в кістковій тканині вмісту кальцію ($78,5 \pm 0,06$ мг/г), цинку ($262,53 \pm 5,51$ мг/кг) і міді ($3,87 \pm 0,28$ мг/кг) на 28% ($p < 0,01$), 6,9% ($p < 0,05$), 43,5% ($p < 0,01$) відповідно порівняно з аналогічними даними контрольної групи тварин ($109,1 \pm 0,17$ мг/г, $281,87 \pm 4,4$ мг/кг, $6,85 \pm 0,7$ мг/кг відповідно), що супроводжується ефектом біологічного антагонізму та підтверджується виявленим біопротекторним впливом цинку на вміст кальцію в кістковій тканині лабораторних тварин, за умов дії свинцю, на 16,4%-22,04% ($p < 0,01$ - $p < 0,001$) та при ізольованому його впливі – в 1,4-2,1 разу ($p < 0,05$ - $p < 0,001$), порівняно з контролем. Середня концентрація кальцію в кістковій тканині щурів становила $91,4 \pm 0,2$ - $95,8 \pm 0,27$ мг/г – за умов впливу комбінації свинцю та цинку та $154 \pm 0,4$ - $230,7 \pm 3,16$ мг/г – за умов ізольованого впливу цинку.

6. Виявлено достовірне зниження щільності кісткової тканини в мешканців промислового міста за показниками МЩК і Т-критерій на 16,43% та в 2,43 разу в чоловічого населення та на 7,28 % і в 2 рази в жіночого населення, порівняно з контрольною територією, при одночасних кореляційних і регресійних доказах більш інтенсивного темпу вікової втрати мінеральної щільності кісткової тканини як у жіночого ($y = -0,3806x - 0,7366$; $R^2 = 0,97$; $r = -0,99$), так і в чоловічого ($y = -0,347x - 0,8697$; $R^2 = 0,64$; $r = -0,8$) населення різних вікових груп промислової території по відношенню до контрольної, що дозволило з високим ступенем вірогідності вважати детермінованість цих результатів негативним впливом антропогенного забруднення довкілля, особливо свинцем.

7. Встановлено, що захворюваність населення промислової території на хвороби кістково-м'язової системи в 2,9 разу ($p < 0,001$) вища ніж контрольного і в 1,7 разу – від середньообласного показника з перевагою на 21,7% і 16,1% у жінок по відношенню до чоловіків обох міст спостереження відповідно, при аналогічній закономірності рівня поширеності цих хвороб, а саме: їх збільшення у 2 рази в жителів м. Дніпро, ніж контрольного, і в 1,6 разу – ніж середнього по області рівня цього показника; для структури цієї групи захворювань характерне зростання з віком кількості випадків остеопенії з 5,49% до 51,7%, що загалом підтверджує техногенну детермінованість стану захворюваності населення остеопенією. Епідеміологічний аналіз поширеності остеопенії серед населення промислового міста виявив зростання кількості випадків на 18,8% протягом 2011-2017 рр., що корелює зі зниженням вмісту остеосасційованих мікроелементів (цинк та мідь) у місцевих продуктах харчування в межах $r = -0,3$ – $-0,78$ ($p < 0,01$).

8. Ідентифікація модифікуючих факторів ризику, екологічної детермінованості виникнення і розвитку остеопатій у жителів промислової території, гігієнічної донозологічної діагностики та закономірностей формування захворюваності стало підґрунтям доцільності розробки

комплексної системи зниження ризику виникнення остеопатій у населення техногенно забруднених міст.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

- у наукових періодичних фахових виданнях України:

1. Білецька ЕМ, Штепа ОП, Калінічева ВВ. Фізіолого-гігієнічна оцінка фактичного харчування населення екокризового регіону. Проблеми харчування. 2016;2(45):5-10. *(Збір статистичного матеріалу, аналіз та узагальнення результатів, участь у формуванні висновків).*

- у наукових періодичних фахових виданнях України, що входять до наукометричних баз:

2. Белецкая ЭН, Безуб ОВ, Околова ВВ. Формирование остеопатий: эколого-гигиенические аспекты проблемы на современном этапе. Медичні перспективи. 2015;20(2):100-108. *(Участь у аналізі наукової літератури, участь у формуванні висновків).*

3. Білецька ЕМ, Калінічева ВВ, Онул НМ. Гігієнічна характеристика есенціального компоненту продуктів харчування та харчової сировини промислового регіону. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2017;1(47):84-89. *(Збір даних, гігієнічних аналіз, узагальнення результатів, участь у формуванні висновків).*

4. Білецька ЕМ, Онул НМ, Калінічева ВВ. Порівняльна оцінка біопротекторної дії цинку в органічній та неорганічній формі на остеотропність свинцю в експериментальних умовах. Медичні перспективи. 2016;21(4):123-129. *(Статистичний аналіз, узагальнення отриманих результатів, участь у проведенні експерименту).*

5. Білецька ЕМ, Калінічева ВВ. Порівняльна оцінка рівнів остеосоціюваного мікроелементу міді у кістковій тканині за умов впливу свинцю в макро- та наноаквахелатній формі на тварин в експериментальних умовах. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;7(5):116-119. DOI:10.26693/jmbs02.05.116. *(Основна ідея, статистична обробка даних, узагальнення отриманих результатів, участь у формуванні висновків, участь у проведенні експерименту).*

6. Білецька ЕМ, Штепа ОП, Калінічева ВВ, Вальчук СІ. Вивчення модифікації цинкового статусу лабораторних тварин за умов низькодозової дії свинцю та цинку в різних формах стаття фаховий наукометр. Медичні перспективи. 2017;22(4):13-19. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2017.4.117661>. *(Статистична обробка даних, узагальнення отриманих результатів, участь у формуванні висновків, участь у експериментальних дослідженнях).*

7. Калінічева ВВ. Модифікації остеосоціюваного мікроелементу цинку в кістковій тканині мешканців екологіконтрастних територій дніпропетровської області. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2018;1(51):136-140.

- у наукових періодичних фахових виданнях України, що входять до бази Web of Science:

8. Білецька ЕМ, Онул НМ, Калінічева ВВ. Комбінована дія низькодозових рівнів свинцю та цинку на кісткову тканину щурів. Запорізький медичний журнал. 2018;20(1(106):101–104. DOI: 10.14739/2310-1210. 2018.1.122121. *(Статистична обробка даних, узагальнення отриманих результатів, участь у формуванні висновків, участь у проведенні експерименту).*

- у методичних рекомендаціях, патентах, заявках:

9. Білецька ЕМ, Онул НМ, Горбачов ДМ, Калінічева ВВ. Профілактика розвитку диселементозів у населення техногенно забруднених територій. Затверджено на засіданні Проблемної комісії МОЗ та НАМН України «Гігієна харчування», протокол №4 від 21 грудня 2017р. Ухвалено Вченою радою Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», протокол №5 від 25 січня 2018 р.

- у інших наукових виданнях:

10. Калінічева ВВ, Бельська ТМ, Михайлова ЛА. Гігієнічна характеристика ксенобіотичного забруднення основних продуктів харчування та харчової сировини промислового регіону. Довкілля і здоров'я. 2017:97-99. *(Статистична обробка даних, узагальнення отриманих результатів, участь у формуванні висновків).*

11. Білецька ЕМ, Онул НМ, Калінічева ВВ. Дослідження низькодозового впливу свинцю на вміст макро- та мікроелементів в кістковій тканині. International research and practice conference «Relevant issues of modern medicine: the experience of Poland and Ukraine». Lublin. 2017:140-143. *(Аналіз та узагальнення результатів, участь у формуванні висновків).*

12. Білецька ЕМ, Калінічева ВВ. Аліментарне надходження свинцю до організму людини в умовах промислового міста та негативні наслідки його низькодозового впливу на кісткову тканину тварин в експерименті. Thirt Annual BTRP Ukraine Regional One Health Research Symposium. Київ.2018:155. *(Збір даних, гігієнічних аналіз, узагальнення результатів, участь у формуванні висновків).*

13. Білецька ЕМ, Калінічева ВВ. Остеопорозна патологія як гігієнічна проблема в умовах промислової території. Профілактична медицина: здобутки сьогодення та погляд у майбутнє. Дніпро. 2016:85-87. *(Статистична обробка даних, узагальнення отриманих результатів, участь у формуванні висновків).*

14. Білецька ЕМ, Калінічева ВВ, Мізіна ВМ. Гігієнічна оцінка мінеральної щільності кісткової тканини мешканців екологіконтрастних територій. Довкілля і здоров'я. 2017:61-62. *(Статистична обробка даних, узагальнення отриманих результатів, участь у формуванні висновків).*

За матеріалами дисертації опубліковано 12 тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій, симпозіумів, з'їздів різного рівня, отримано 1 свідоцтво про реєстрацію авторського права та твір та згідно «BTRP Ukraine Science Writing Mentorship Program» отримала менторську підтримку з написання наукової роботи.

АНОТАЦІЯ

Калінічева В.В. Гігієнічна оцінка свинцю як фактора ризику розвитку остеопатій у населення промислових територій. – Рукопис. Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія. – ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О.М. Марзєєва НАМН України», Київ, 2018.

Дисертацію присвячено вивченню закономірностей впливу свинцю на ризик розвитку остеопатій у мешканців промислових територій та науковому обґрунтуванню розробки профілактичних заходів щодо їх мінімізації.

Аналіз динаміки змін вмісту остеотропних абіотичних елементів – свинцю та кадмію – у харчових продуктах промислового регіону виявив їх зростання протягом дослідного періоду в продуктах як рослинного, так і тваринного походження, що посилює небезпечність для мешканців промислового міста. Результати клініко-гігієнічних досліджень серед мешканців екологіконтрастних територій доводять, що в кістковій тканині та крові мешканців промислової території концентрація остеоасоційованих біотичних макро- та мікроелементів нижча порівняно з контрольною. Результати гігієнічного аналізу викопіюваних даних мінеральної щільності кісткової тканини методом остеоденситометрії мешканців екологіконтрастних територій свідчать, що величина мінеральної щільності кістки нижче в мешканців промислової території порівняно з контрольною. Отримані нами дані зумовили доцільність вивчення в експерименті ізольованої та комбінованої дії сполук свинцю і цинку, як його доведеного біоантагоніста, на кісткову тканину лабораторних щурів. Виявлено, що низькодозовий вплив свинцю зумовлює достовірно зменшення вмісту остеоасоційованих біотичних макро- та мікроелементів порівняно з аналогічними даними контрольної групи тварин, що знижує її щільність та стає фактором ризику розвитку остеопатій. Комбінований вплив свинцю і органічної та неорганічної форм цинку достовірно збільшує вміст кальцію порівняно зі свинцевою групою, що дозволяє припустити протекторні властивості цинку при свинцевій інтоксикації за рахунок ефекту біоантагонізму. Обґрунтовано профілактичні заходи щодо мінімізації ризику розвитку остеопатій, зумовлених впливом техногенного забруднення довкілля.

Ключові слова: свинець, кісткова тканина, остеопороз, кальцій, цинк, профілактика, населення, промислове місто.

АННОТАЦИЯ

Калиничева В.В. Гигиеническая оценка свинца как фактора риска развития остеопатий у населения промышленных территорий. - Рукопись. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.02.01 - гигиена и профессиональная патология. - ГУ «Институт общественного здоровья им. А.Н. Марзеева НАМН Украины», Киев, 2018.

Диссертация посвящена изучению закономерностей влияния свинца на риск развития остеопатий у жителей промышленных территорий и научному обоснованию разработки профилактических мероприятий по их минимизации.

Анализ динамики изменений содержания остеотропных абиотиков - свинца и кадмия - в пищевых продуктах промышленного региона обнаружил их рост в течение исследовательского периода в продуктах как растительного, так и животного происхождения, что усиливает опасность для жителей промышленного города. Результаты клинико-гигиенических исследований среди жителей экологоконтрастных территорий доказывают, что в костной ткани и крови жителей промышленной территории концентрация остеосаоциированных биотических макро- и микроэлементов ниже по сравнению с контрольной. Результаты гигиенического анализа выкопированных данных минеральной плотности костной ткани методом остеоденситометрии жителей экологоконтрастных территорий свидетельствуют, что величина минеральной плотности кости ниже у жителей промышленной территории по сравнению с контрольной. Полученные нами данные обусловили целесообразность изучения в эксперименте изолированного и комбинированного действия соединений свинца и цинка, как его доказанного биоантагониста, на костную ткань лабораторных крыс. Выявлено, что низкодозовое влияние свинца вызывает достоверное уменьшение содержания остеосаоциированных биотических макро- и микроэлементов по сравнению с аналогичными данными контрольной группы животных, что способствует снижению ее плотности и становится фактором риска развития остеопатий. Комбинированное воздействие свинца и органической/неорганической форм цинка достоверно увеличивает содержание кальция по сравнению со свинцовой группой, что позволяет предположить протекторные свойства цинка при свинцовой интоксикации за счет эффекта биоантагонизма. Обоснованы профилактические мероприятия по минимизации риска развития остеопатий, обусловленных влиянием техногенного загрязнения окружающей среды.

Ключевые слова: свинец, костная ткань, остеопороз, кальций, цинк, профилактика, население, промышленный город.

ANNOTATION

Kalinicheva V.V. Hygienic assessment of lead as a risk factor for the development of osteopathy in the population of industrial areas. - Manuscript. Thesis for the degree of candidate of medical sciences on specialty 14.02.01 - hygiene and professional pathology. - SI "Institute of Public Health named after O.M. Marseev National Academy of Sciences of Ukraine", Kiev, 2018.

The dissertation is devoted to the study of the regularities of the influence of lead on the risk of developing osteopathies in industrial areas and the scientific substantiation of the development of preventive measures to minimize them.

Analysis of the dynamics of changes in the content of osteotropic abiotics - lead and cadmium in food products of the industrial region showed their growth during the experimental period by 1.7-5 times in products of both plant and animal origin,

increasing the danger to the inhabitants of the industrial city. The results of the conducted hygienic research revealed an imbalance of the main nutrients in the actual nutrition of the population due to a significant deficit in the consumption of dairy products - by 57%, fresh vegetables and fruits - by 53%, meat and fish - by 18-37% of daily needs, this is characteristic for the inhabitants of the industrial city. The defined by calculated method levels of calcium, zinc and copper in the daily dietary diet of inhabitants of ecologically contrasting cities, testifies that the alimentary provision with the investigated elements of the industrial city population is by 35-62% lower relative to their physiological needs and by 1-4% relative to the control city.

Analysis of the use of vitamin and mineral supplements by the population shows that among the respondents only 21% of men and 35% of women consume them with daily diet, and the proportion of mineral components unlike vitamins is insignificant, indicating the ignorance and inappropriate attention of the population to this essential component of nutrition.

The results of clinical and hygienic research results among inhabitants of ecologically contrasting territories prove that in the bone tissue of industrial city inhabitants, the concentration of osteotropic macroelements - calcium and magnesium is reliably lower by 20% and 23%, respectively.

There is noted the decrease in the content of trace elements (zinc, copper and manganese) by 16%, 14% and 30% respectively, in comparison with similar data of the inhabitants of the control area and generally lower by 1.9-3.5 times than their physiological norm. The level of iron in the bone tissue was higher by 17% in the industrial area compared to the control.

Thus, the revealed reliable decrease of macro- and micronutrients content in the bone tissue of industrial region inhabitants as compared with the control has caused the increase in the relative risk of anthropogenic loading of the environment on the decrease of calcium in the bone tissue, which by a chance ratio is higher by 5.6 times, zinc - by 12 times, and copper – by 6 times, as compared to people living in the control area.

The calculated average levels of macro- and micronutrients in the blood of the studied population of the industrial area indicate that magnesium content is lower by 18.8% ($p < 0.05$), iron - by 14.8% ($p < 0.05$) in comparison with those living in the control territory, making up $44,83 \pm 1,39$ mg/l and $55,19 \pm 7,79$ mg/l and $212,20 \pm 15,7$ mg/l and $249,04 \pm 10,7$ mg/l, respectively.

The results of hygienic analysis of the copied data of bone mineral density of industrial and control area inhabitants, made by osteodensitometry method, indicate that the bone mineral density (according to the T-score) among the investigated contingent of industrial territories is lower by 2.15-4.6 times ($p < 0.01$) as compared to the inhabitants of the control territory. The BMD index is lower by 13.2-20% ($p < 0.01$) as compared to the latter in the residents of the control area.

A significant decrease in the levels of osteoassociated macro- and trace elements in the blood and bone tissue of the industrial region inhabitants causes bone

metabolism disorder and contributes to the decrease of bone mineral density, and as a consequence - osteopathy development.

The results of studying low doses of metals in organic and inorganic forms testify that lead leads to disruption of rat's bone metabolism by reducing content of osteoassociated macro- and microelements in the bone tissue: calcium - by 28% ($p < 0.01$), zinc – by 6,9% ($p < 0.05$), copper - by 43,5% ($p < 0.01$) compared with similar data in the control group of animals, in the pathogenesis of which the nature of metal plays an important role – its organic form causes more pronounced deviations from control (11,2-44,8%). It is fully anticipated that the lead content in bone tissue has doubled (60.8 ± 4.27 mg/kg), compared with control (31.37 ± 2.3 mg/kg), this testifies to the active accumulation of this abiotic metal by the bone tissue, even in the conditions of its low dose exposure.

It was found that the combined effect of lead and organic and inorganic zinc forms reliably increases the content of calcium by 16.4% ($p < 0.01$) and by 22.04% ($p < 0.001$), respectively, compared to the lead group, this proves protective properties of zinc under conditions of lead intoxication due to the effect of bioanagonism.

It is calculated that the type of combined action of the binary "lead-zinc" mixture on the level of lead and calcium in bone tissue is characterized as antagonistic ($K_{ca} = 0.44-0.65$; $K_{er} = 1.53-2.3$ (lead) and $K_{ca} = 0.31-0.39$; $K_{er} = 2,5-3,2$ (calcium)).

The conducted analysis of variance ANOVA and Duncan test show that zinc citrate increases the level of calcium, zinc and copper in the bone tissue against the background of lead intoxication by 4,8% ($p > 0.05$), 12,7% ($p < 0.001$) and by 16,4% ($p < 0.05$) respectively, compared to animals that received lead zinc chloride under the lead impact. It was revealed that zinc in organic form has more powerful protective effects than macroform, as evidenced by the increase of calcium content in bone tissue by 2.1 times ($p < 0.001$) and by 1.4 times ($p < 0.05$) respectively, as compared with control.

Comprehensive preventive approach to the implementation of biological prophylaxis involves a phased system of measures aimed at detecting changes in the elemental status, donosologic changes in the human body, followed by correction of micro- and macroelement status, depending on the type and extent of the identified violations..

Key words: lead, bone, osteoporosis, calcium, zinc, prophylaxis, population, industrial city.