**ВІДГУК**

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора, заслуженого діяча науки і техніки України Шафрана Леоніда Мойсейовича на дисертаційну роботу Калінічевої Вікторії Василівни на тему: «Гігієнічна оцінка свинцю як фактора ризику розвитку остеопатій у населення промислових територій», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.604.01 при ДУ «Інститут громадського здоров’я ім. О.М. Марзєєва НАМНУ» на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.02.01 – гігієна та професійна патологія

***Актуальність теми.*** Одинадцять з сімнадцяти завдань, які необхідно вирішувати людству у період до 2030 року за програмою сталого розвитку ООН, безпосередньо включають проблему екологічно і економічно зміненого здоров’я населення і шляхів його ефективного захисту. Ця глобальна міждисциплінарна проблема повинна вирішуватися на світовому, національному, регіональному і локальному рівнях, оскільки вони мають свої пріоритети, особливості, труднощі щодо виконання. Зокрема, для України національні особливості і найбільш актуальні завдання витікають з документу: “Sustainable Development Goals: Ukraine. National baseline report”, 2017. – К.: Ministry of economic development and trade of Ukraine, 2017. – 85 р. У їх вирішенні медичній науці, її профілактичному напрямку належить важлива роль.

Саме в такому контексті слід розглядати актуальність дисертаційної роботи В.В. Калінічевої, яка може бути аргументована щонайменше 5 положеннями:

- екогігієнічна роль свинцю – новий регіональний аспект;

- аліментарний шлях у реалізації токсичності свинцю, взаємозалежність з іншими важкими металами – важливий часовий аспект;

- порівняльна біодоступність макро- і мікроелементів для організму людини в умовах різного еконавантаження: співвідношення оперативного (кров) і тривалого (кісткова тканина) розподілу та кумулятивного накопичення;

- особливості механізму змін макро- і мікроелементного складу кісткової тканини на експериментальній моделі;

- епідеміологія захворювань кістково-м’язової системи населення Дніпропетровської області – важливий регіональний екогігієнічний аспект з виходом у профілактику остеопатій в промислових регіонах, взагалі.

Важко і багато для однієї дисертації, але, забігаючи вперед, з усією відповідальністю констатуємо, що здобувачеві це вдалося у повній мірі. Дисертаційна робота В.В. Калінічевої є актуальною, оскільки одержані автором дані дають можливість поглибити розуміння екогігієнічних механізмів та закономірностей розвитку остеопатій серед населення регіонів з високим антропогенно зумовленим навантаженням свинцем та містить рекомендації щодо шляхів підвищення потенціалу здоров’я і оздоровлення довкілля.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.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), в якій автор був співвиконавцем.

**Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації.** Провідним науковим положенням дослідження є доведена роль свинцю як фактора ризику у формуванні порушення мінеральної щільності кісткової тканини і розвитку остеопатій у населення екологічно кризового регіону за двома провідними механізмами: безпосередня дія свинцю як остеотропного екотоксиканта на кісткову тканину, і опосередкований вплив через аліментарний дефіцит остеоасоційованих ессенціальних макро- та мікроелементів. Для їх встановлення автором було проведено комплекс гігієнічних, клінічних, епідеміологічних та експериментальних досліджень на основі обґрунтованої та побудованої ним детальної логістичної схеми (дизайну дослідження), яка послідовно втілена за 5 органічно поєднаними етапами.

Важливою складовою вивчення повноцінності фактичного харчування населення є фізіолого-гігієнічний аналіз середньодобового набору харчових продуктів. Принципове значення мав вибір в якості об’єктів дослідження серед населення одного з найбільш техногенно навантажених промислових міст України – Дніпро та контрольного - місто Новомосковськ; сформовані 6 груп спостереження серед мешканців промислової та контрольної територій за віковими особливостями та гендерними відмінностями, що мешкають не менше 5 років в даному місті (255 респондентів – вибірка статистично значуща). Проведено вивчення фактичних раціонів харчування анкетно-опитувальним методом з використанням спеціально розробленої «Карти-схеми» з чіткою вказівкою в анкетах ваги всіх блюд та продуктів, що споживаються людиною протягом доби. Автором розроблено алгоритм клініко-гігієнічних досліджень у взаємодії з клініцистами, що надало роботі характер комплексного масштабного дослідження. Важливе місце справедливо відведено лонгітудинальним епідеміологічним дослідженням захворюваності опорно-рухового апарату дорослого населення з урахуванням гендерних особливостей мешканців промислового та контрольного міст, а також Дніпропетровської області в цілому протягом п’ятирічного періоду, з послідуючим усередненням отриманих показників. Наявність у 8,9% зареєстрованих хворих (генеральна сукупність) ознак остеопатії підтверджує важливість вивчення патогенетичних механізмів та еконгігієнічних предикторів, запускають адаптивні / дезадаптивні процеси в організмі з переходом у системну патологію. Проведення експериментальних досліджень на білих щурах лінії Вістар поглиблює наші знання закономірностей розвитку остеопатії на перших стадіях дизмікроелементозу. Автором розгорнуто широкомасштабне полотно: 6 груп тварин, яким вводили ацетат свинцю близько 1/ 30000 LD50, що відповідає 0,05 мг/кг маси тіла, який вводили ізольовано (друга дослідна група), та в комбінації з хлоридом цинку в дозі 1,5 мг/кг маси тіла (п’ята дослідна група), та з цитратом цинку в дозі 1,5 мг/кг (шоста дослідна група). Дозу хлориду цинку – 1,5 мг/кг маси тіла (друга дослідна група), цитрату цинку – 1,5 мг/кг маси тіла (третя дослідна група) та цитрату свинцю – 0,05 мг/кг маси тіла (сьома дослідна група) вводили ізольовано.

Для обґрунтованості результатів комплексного гігієнічного аналізу важливими є також дані щодо оцінки мінеральної щільності кісткової тканини методом остеоденситометрії (двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії) за рекомендованими ВООЗ показниками МЩК і Т-критерієм. Отримані результати опрацьовували сучасними статистичними методами після їх перевірки щодо нормального розподілу вибірки з використанням критеріїв Колмогорова-Смирнова і Шапіро-Уїлка, виправленням Ліллєфорса; перевіркою рівності дисперсій за допомогою критерію Фішера (F); оцінкою достовірності різниці середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом за критерієм Стьюдента (t); множинного порівняння з контрольною групою за критерієм Даннетта (Dunnetttest); дисперсійного аналізу ANOVA; однорідністю груп. Проводився кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (р), лінійної кореляції Пірсона (r); регресійний аналіз з розрахунком множинних (R) і парціальних коефіцієнтів кореляції (r), коефіцієнтів детермінації (R2).

Таким чином, не викликає сумніву високий ступінь обґрунтованості

основних наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у

дисертації В.В.Калінічевої, відповідність її дисертаційної роботи паспорту спеціальності 14.02.01 – гігієна та професійна патологія.

**Наукова новизна одержаних результатів** полягає в тому, що дисертант В.В. Калінічева:

- встановила 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;

- довела, 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 ессенціальних макро- та мікроелементів;

- показала, 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;

- уточнила закономірності механізму впливу важких металів, зокрема свинцю, на мінеральний склад кісткової тканини людини, що мешкає в умовах техногенного навантаження, а також експериментальних тварин;

- довела, що розвиток екологічно детермінованого дисбалансу біотичних та абіотичних макро- та мікроелементів у кістковій тканині мешканців промислового міста кореспондується з аналогічними результатами лабораторного експерименту на щурах;

- виявила техногенно пов'язану залежність щільності кісткової тканини жителів промислового міста за рекомендованими ВООЗ денсиметричними показниками МЩК та Т-критерію зі ступенем техногенного забруднення довкілля.

**Практична цінність** одержаних В.В. Калінічевою результатів дослідження полягає в тому, що вона:

- обґрунтувала та сформулювала систему оцінки модифікуюючих факторів ризику розвитку остеопатій у мешканців екологічно кризових територій;

- запропонувала підходи до донозологічної діагностики остеопатій на основі взаємозв’язків у площині: «свинець – продукти харчування – остеоасоційовані макро- та мікроелементи – кісткова тканина»;

- започаткувала комплексну систему попередження розвитку остепатій 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.

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

- за результатами досліджень розробила 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 видані та впроваджені в роботу закладів охорони здоров’я та науково-педагогічний процес.

**Структура дисертації.** Дисертаційна робота побудована за класичним принципом і викладена на 223 сторінках машинопису, складається з вступу, огляду літератури, розділу «Об'єкти, методи та обсяг досліджень», 5 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, додатків. Робота ілюстрована 42 таблицями, 57 рисунками. Бібліографічний показник включає 269 літературних джерел. Серед них кирилицею – 170 та латиницею – 99.

**У вступі** розкрито актуальність теми дисертаційного дослідження та по-

казано зв’язок роботи із науковими програмами, темами і планами. Визначено

мету, об’єкт, предмет і методи наукового дослідження; наведено дані щодонаукової новизни, теоретичного і практичного значення роботи; інформацію про впровадження результатів в практику; відображено особистий внесок автора у виконання роботи; представлено інформацію щодо апробації результатів та публікацій за результатами дослідження.

**В аналітичному огляді літератури (розділ 1)** розглядаються сучасні уявлення світової науки щодо негативного впливу свинцю та інших важких металів та стан кістково-м’язової системи з позицій ризику розвитку порушень макро- та мікроелементного балансу, кісткового метаболізму і розвитку остеопатій. На основі узагальнених даних літератури обгрунтовано актуальність обраного напрямку досліджень та необхідність визначення основних особливостей впливу свинцю на рівень остеоасоційованих макро- та мікроелементів, задля розробки та впровадження профілактичних заходів щодо мінімізації його негативного впливу на ризик розвитку остеопатій серед мешканців промислової території.

**В другому розділі** представлено об’єкти, обсяг і методи досліджень, які застосовувались для вирішення поставлених в роботі завдань. У відповідності із методичними та методологічними принципами доказової гігієни оцінка факторів ризику виникнення патології опорно-рухової системи населення промислових територій та розробка профілактичних заходів потребує системного підходу, що цілком логічно передбачає необхідність застосування комплексу гігієнічних, клінічних, епідеміологічних, експериментальних, біохімічних, соціологічних, статистичних і математичних методів дослідження. У зв’язку з цим, згідно мети і завдань заплановані та проведені дослідження були розподілені на окремі, взаємозалежні, етапи: 1 – гігієнічних досліджень; 2 – клініко-гігієнічних досліджень; 3 – епідеміологічних досліджень; 4 –експериментальних досліджень; 5 – наукового обґрунтування і розробки системи профілактичних заходів з попередження розвитку остеопатій у населення промислового міста.

**Розділ 3.** Результати проведеного гігієнічного дослідження встановили дисбаланс основних нутрієнтів у фактичному 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.

Визначений автором розрахунковим методом рівень кальцію, цинку та міді у добових харчових раціонах мешканців екологічно контрастних 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.

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

Гігієнічний аналіз вмісту свинцю, інших важких металів та есенціальних мікроелементів у продуктах харчування промислового та непромислового міст, свідчить, що в основних групах продуктів харчування та харчовій сировині м. Дніпро середня концентрація свинцю вища на 64,9% (р<0,001) і кадмію на 34% (р<0,001), порівняно з м. Новомосковськ. Середній вміст есенціальних мікроелементів – цинку і міді у продуктах становив 3,92±0,02 мг/кг (для цинку), що нижче на 21,9% (р<0,001) і 0,84±0,004 мг/кг (для міді), що нижче на 37,7%, порівняно з контролем.

Аналіз динаміки змін вмісту остеотропних абіотиків– свинцю та кадмію – у харчових продуктах промислового регіону виявив їх зростання протягом останніх 5 років у 1,7-5 раз у продуктах як рослинного, так і тваринного походження, що посилює небезпечність для мешканців промислового міста.

У **розділі 4** наведені матеріали результатів клініко-гігієнічних досліджень серед мешканців екологоконтрастних територій, які доводять, що в кістковій тканині мешканців промислового міста концентрація остеотропних макроелементів кальцію та магнію достовірно нижча на 20% і 23% відповідно.

Відмічається 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 разів за їх фізіологічну норму. Рівень заліза у кістковій тканині був вищим на 17% у мешканців промислової території порівняно з контрольною.

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

**Розділ 5** містить результати вивчення в експерименті ізольованої та комбінованої дії сполук свинцю і цинку, як доведених біоантагоністів в органічній та неорганічній формах, на кісткову тканину щурів у підгострому досліді. Отримані автором результати переконливо свідчать, що низькодозовий вплив свинцю протягом підгострого досліду 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.

Позитивним є той факт, що дисертантом застосовано множинний кореляційний аналіз з контрольною групою за критерієм Даннетта (Dunnetttest), за допомогою якого виявлено високу достовірність різниці рівнів елементів у різних дослідних групах. Встановлено, що цинк за комбінованого введення в дозі 1,5 мг/кг маси тіла зі свинцем в дозі 0,05 мг/кг виступає доведеним біопротектором кісткової тканини за умов інтоксикації останнім, що грунтується на основі збільшення рівнів важливих для кісткового метаболізму біотичних макро- та мікроелементів у скелеті, а саме: кальцію – на 16,4-22,04%, цинку – на 1,5-16,6% та міді – на 5,4-22,7% відносно свинцевих груп. Цинк в наноаквахелатній формі має більш потужні протекторні ефекти, ніж макроформа, що підтверджується збільшення вмісту кальцію у кістковій тканині у 2,1 (p<0,001) та 1,4 рази (p<0,05) відповідно, порівняно з контролем.

Встановлені позиції були покладені в основу рекомендацій щодо управління процесом оптимізації забезпечення організму комплексом біоелементів.

У **розділі 6** представлені дані гігієнічного аналізу викопійованих даних результатів оцінки мінеральної щільності кісткової тканини методом остеоденситометрії мешканців промислової та контрольної територій. За середніми величинами величина мінеральної щільності кістки (за T-критерієм) серед дослідженого контингенту коливалась у межах від -2,44**±**0,241 до -0,53±0,427 для чоловіків та від -1,98±0,134 до -0,89±0,209 для жінок, відпо-відно. Середній показник T-критерію для чоловіків м. Дніпро становив -2,44±0,241, що в 4,6 разу (p<0,01) нижче порівняно з чоловіками контрольної території (-0,53±0,427), показник яких знаходиться в межах норми. У чоловічого населення м. Дніпро величина T-критерію в 1,39 разунижче порівняно із середнім його рівнем (-1,75) серед чоловіків в Україні. Відповідно до отриманих автором даних, серед жінок м. Дніпро T-критерій у 4,21 рази нижче порівняно із середньо національним рівнем (-0,47).

Серед висновків, що витікають з результатів, представлених в даному розділі, слід виділити факт зростання кількості випадків остеопенії від 5-49% до 51-75%, що кореспондується з ознаками дизмікроелементозу у обстежених контингентів. Зокрема, кореляційний аналіз виявив різноспрямовані взаємозв’язки поширеності остеопенії із вмістом остеоасоційованих мікроелементів (цинк та мідь) у місцевих продуктах харчування в межах r= -0,3 – -0,78 (р<0,01). Антропогенне навантаження на організм, особливо на кісткову тканину мешканців промислової території, порушує процеси кісткового ремоделювання і сприяє розвитку остеопенії, яка пов’язана, як правило, перш за все, з первинним або вторинним дизмікроелементозом.

**У розділі 7** автор проводить обґрунтування системи здоров’язберігаючих заходів – концепції корпораційної клініко-гігієнічної моделі виявлення ризику розвитку остеопатій та їх профілактики у мешканців антропогенно навантаженої території на основі імовірнісно-ентропійного підходу і наголошує аліментарну корекцію мінерального статусу організму як ефективний метод в запропонованій системі. Моніторинг макро- та мікроелементного статусу людини включає оцінку стану кістково-м’язової системи та мінеральної щільності кісткової тканини на основі епідеміологічного дослідження, клінічного та лабораторного обстеження.У цілому встановлення сумарного ризику для розвитку остеопатій та дизелементозів дає можливість управління хімічними ризик-факторами довкілля, а також оптимізації взаємодії організму з навколишнім середовищем для поліпшення стану здоров’янаселення регіону.

**Аналіз та узагальнення результатів** є заключним розділом дисертаційної роботи В.В. Калінічевої, який побудований на традиційних засадах. Автор справедливо наголошує наявність кризової екогігієнічної ситуації в Україні, виділяє найбільш небезпечні регіони промислового навантаження. На прикладі м. Дніпра підтверджує зростання ризику остеопатій серед населення і роль дизмікроелементозу у їх розвитку.

Автором переконливо показано, що методичний підхід до розробки профілактичних заходів повинен ґрунтуватися на гармонійному і послідовному поєднанні основних напрямків загальної та індивідуальної профілактики: законодавчо-правовому, технічному і технологічному, санітарно-гігієнічному, медико-біологічному, застосування яких у комплексі дозволить знизити екологічно зумовлені ризики розвитку остеопатій у населення екологічно несприятливих територій.

**Висновки** у дисертації є цілком обґрунтованими, вони логічно витікають

Із результатів проведених досліджень, їх число (8) відповідає кількості постав-

лених у дослідженні завдань.

**Повнота викладу основних результатів дисертації в наукових і фахо-**

**вих виданнях.** За матеріалами дисертації В.В. Калінічевою опубліковано 19 наукових робіт, з яких одна одноосібна стаття у фаховому журналі, 6 – у фахових виданнях України, що входять до наукометричних баз, 1 – у фаховому виданні України, що входить до Web of Science, 12 тез, 1 методичні рекомен-дації, 1 свідоцтво про авторське право на твір.

В публікаціях повною мірою відображені результати та основні положен-

ня дисертаційного дослідження. Автореферат дисертації В.В. Калінічевої оформлений згідно з вимогами МОН України. Його зміст є ідентичним основним положенням дисертаційної роботи і дає чітке уявлення про проведені автором дослідження, отримані результати, наукові висновки та їх практичне впровадження.

Під час рецензування роботи В.В. Калінічевої у опонента виникли запитання дискусійного характеру:

1. В третьому розділі дисертації справедливо зроблено наголос на вітаміно-мінеральному взаємозв’язку при вирішенні питання раціонального харчування та, зокрема, запобігання остеопатій. Яких вітамінів, за результатами Ваших спостережень, це стосується в першу чергу?

2. В проведених дослідженнях детально розглянуто питання антагонізму цинку та кадмію в організму. Який механізм, виходячи з позицій сучасної металопротеоміки, лежить в основі цих взаємовідносин?

3. Однією з найбільш частих причин остеопатій дійсно є дисбаланс мікроелементів в організмі. Які ще чинники можуть призводити до такого роду порушень кісткової тканини або є коморбідними факторами в їх патогенезі?

4. Обумовлені дисбалансом мікроелементів остеопатії практично в рівній мірі притаманні особам чоловічої та жіночої статі. З чим пов’язаний вибір експериментальної моделі у проведених Вами дослідженнях (на самицях)?

