

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ МЕДИЦИНИ ПРАЦІ ІМЕНІ Ю. І. КУНДІЄВА
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

АНДРУСИШИНА Ірина Миколаївна

УДК: 616.4-008.6:546.3

**ГІГІЄНИЧНА ОЦІНКА ВПЛИВУ МЕТАЛІВ НА ЕНДОКРИННУ
СИСТЕМУ ЯК ТЕХНОГЕННИХ ФАКТОРІВ МАЛОЇ ІНТЕНСИВНОСТІ**

14.02.01 – гігієна та професійна патологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора біологічних наук

Київ – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України»

Науковий консультант:

член-кореспондент Національної академії наук України, академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор **Трахтенберг Ісаак Михайлович**, ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України», завідувач лабораторії промислової токсикології та гігієни праці при використанні хімічних речовин

Офіційні опоненти:

член-кореспондент Національної академії наук України, академік Національної академії медичних наук України, доктор медичних наук, професор **Резніков Олександр Григорович**, Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка Національної академії медичних наук України», завідувач відділу ендокринології репродукції і адаптації;

доктор біологічних наук, професор **Ерстенюк Ганна Михайлівна**, Івано-Франківський національний медичний університет, завідувач кафедри біологічної та медичної хімії з курсом фізколоїдної та біонеорганічної хімії, перший проректор;

доктор біологічних наук **Пихтєєва Олена Гераклівна**, Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту Міністерства охорони здоров'я України», завідувач лабораторії промислової та екологічної токсикології .

Захист відбудеться «17» березня 2020 р. о 10⁰⁰ годині на засіданні Спеціалізованої вченої ради Д.26.554.01 в ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України» (01033, м. Київ-33, вул. Сакаганського, 75).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інституту медицини праці імені Ю.І. Кундієва Національної академії медичних наук України» (01033, м. Київ-33, вул. Сакаганського, 75).

Автореферат розісланий « » лютого 2020 р.

Вчений секретар Спеціалізованої вченої ради,
доктор біологічних наук

Н.М.Дмитруха

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останніми роками екологічні проблеми все більше привертають увагу вчених та фахівців різних напрямів, оскільки в результаті технічного прогресу та нераціонального використання природних ресурсів антропогенне забруднення навколишнього середовища набуло таких розмірів, що стало загрожувати здоров'ю людини [Ю. І. Кундієв, І. М. Трахтенберг, 2007; І. М. Трахтенберг, 1997, 2004; А. М. Сердюк, 1998, 2011; N. A. Clark et al., 2007; D. Michalke, 2017]. Серед хімічних речовин, що забруднюють різні об'єкти зовнішнього середовища, вагомий вклад вносять метали та їхні сполуки, які багато в чому визначають антропогенний вплив на екологічну структуру навколишнього середовища й на здоров'я людини [Б. А. Ревич, 1999, 2004; А. В. Скальний, 2009, 2010; А. В. Кудрин, О. А. Громова, 2002, 2004; М. М. Рожко, Г. М. Ерстенюк, та ін., 2014; Л. М. Шафран, Е. Г. Пыхтеева, 2009, 2011; P. Apostoli et al., 2000; B.Sjogren, et al, 1996; Q.R. Liang et al., 2003; D.G. Ellingsen et al, 2003; F. Gil, 2011; M. Mahurpawa, 2015].

Відомо, що провідна роль у збереженні гомеостазу організму у формуванні довготривалої адаптації, у тому числі до дії важких металів, належить ендокринній системі. Підвищена експозиція важкими металами є фактором змін і порушень регуляторних і адаптивних систем (імунної та нейроендокринної) [А. С. Шпигель, 1990; В. В. Гриневич, 2001; Д. Д. Зербино, 1998; Н.М.Паранько, 2002; Н. Ф. Измеров и соавт., 2002, 2012; В. Н. Скибун, И. П. Лубянова, 2012; А.Г.Резников, 2014; J. I. Webster, 2008, M. Lipman et al., 2009; M. Voas, 2012]. Слід зазначити, що патологія ендокринної системи займає одне з провідних місць у структурі загальної захворюваності населення України. Відзначається ріст числа хворих із різними ендокринопатіями, який у 2005–2013 роках становив 9,85 % (3 829 740 осіб у 2013 р., 32 % – хворих на цукровий діабет (ЦД) і 47 % – із захворюваннями щитоподібної залози (ЩЗ) [С. А. Шалимов, 2001; Н. Д. Тронько, 2001, 2007].

Проблема адаптаційних, передпатологічних і патологічних реакцій організму на дію екзогенних хімічних речовин тісно переплітається з питаннями оцінки норми та її коливань [И. М. Трахтенберг, В. С. и соавт. 2001, 2011, 2015; Ю. И. Кундиев и соавт., 1996; В. А. Тичинін, 1995, 1998, А.А. Мельник, 2000; А.В.Скальний, 2003; В.С. Камышников, 2007]. Зміни, що виявляються в організмі людини в разі токсичної дії металів, можна адекватно оцінювати тільки за наявності чітких уявлень про кількісні межі фізіологічних коливань відповідних показників, визначення яких у сукупності дозволяє розмірковувати про те, чи виходять вони за межі норми, і якщо так, то наскільки [В. М. Боев и соавт., 2003; Т. М. Мальцев, В. С. Барашков, 2003; А. В. Кудрин, О. А. Громова, 2006; А. В. Скальний и соавт., 2004, 2008 2009; І. М. Трахтенберг, 2000, 2002; Л. М. Шафран и соавт., 2007, 2009; Л.В. Плахова и соавт, 2011; А. В. Камышников, 2014, 2011].

В останні десятиліття відзначаються спроби у встановленні нормальних фізіологічних рівнів вмісту хімічних елементів [А. В. Скальний 2000, 2002, 2003;

С. В. Нотова, 2006; Д. Орделис и соавт., 2008; Л. В. Плахова, 2011; E. Barany et al., 2002; M. N. Rashed, F. Hossam, 2007; F. Gil, 2011; G. Savaranabhavan et al., 2016]. Однак, існуючі в літературі дані демонструють значні коливання вмісту макро- (МаЕ) та мікроелементів (МЕ) у інвазивних і неінвазивних біологічних середовищах, а велика кількість методик підготовки проб та інструментальних методів визначення хімічних елементів призвела до відсутності регламентованих нормативних значень та їхньої великої розбіжності.

Проблема впливу важких металів (ВМ) за умов тривалого професійного контакту часто розглядалась як стрес-реакція, де визначаючим є активація системи гіпоталамус-гіпофіз-кора наднирників, враховувалась роль симпатoadреналової системи та накопичено дані щодо участі гіпоталамо-постгіпофізарної системи в реалізації загального адаптаційного синдрому [И. М. Трахтенберг и соавт., 1994; С.В. Мирошников, 2011; Д.В. Ланин, 2014], але порушення функції окремих ендокринних органів вивчалось мало. Відомо, що надходження ВМ до організму в кожному регіоні має свої природні та антропогенні особливості [Н.А. Аджаян, А.В. Скальный, 2001, 2009; Е. Г.Пыхтева и соавт., 2003,2011; Н.С. Хопта, Г. М. Ерстенюк, 2009]. Проте систематичному дослідженню та контролю підлягає досить обмежена кількість металів-ксенобіотиків. Вплив ВМ на функцію ендокринної системи працюючих добре вивчений тільки для металів Меркурію, Плюмбуму, Кадмію [В. М. Макотченко, И. С. Сонкин, З. И. Цюхно, 1985; А. С. Шпигель, 1990; Е. С. Барышева, 2006; I. М. Трахтенберг, 2011].

Питання ендокринної токсичності чинників на рівні дії факторів малої інтенсивності з урахуванням їхнього біологічного антагонізму між собою, ролі ендокринної системи як у натурних, так і в експериментальних дослідженнях вивчені не достатньо. Є поодинокі відомості щодо дії наночастинок (НЧ) металів як факторів виробничого процесу.

У зв'язку з вищезазначеним, вивчення балансу хімічних елементів (ХЕ) у біосистемі «людина–середовище проживання» дозволить встановити оптимальні фонові рівні вмісту металів у біологічних середовищах, дасть можливість обґрунтувати маркери експозиції мангану, хрому, алюмінію та аргентуму й дати кількісні характеристики за умов тривалого комплексного надходження в організм населення та працюючих, оцінити маркери неканцерогенних ефектів дії металів за стадіями порушення адаптації на молекулярному, клітинному та системному рівнях та обґрунтувати фізіологічні (референтні) концентрації мангану, хрому, алюмінію та аргентуму в крові та волоссі людини, що дозволить розширити критерії ранньої клінічної діагностики працюючих у шкідливих умовах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Представлена дисертаційна робота виконана в Державній установі «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України» у межах науково-дослідних робіт лабораторії аналітичної хімії та моніторингу токсичних речовин: «Неінвазивні тести експозиції в удосконаленні біомоніторингу пріоритетних фосфор- та хлорорганічних пестицидів, сполук важких металів – свинцю, кадмію, марганцю» (№ держреєстрації 0110U000304);

«Удосконалення методичних підходів контролю безпеки застосування нових пестицидів та інших хімічних речовин сільськогосподарського призначення» (№ держреєстрації 0113U001442); науково-дослідної роботи лабораторії промислової токсикології «Наукове обґрунтування принципів, методів і показників експериментальної оцінки токсичності наночастинок і наноматеріалів (на прикладі важких металів)» (№ держреєстрації 0113U001447); науково-дослідних робіт лабораторії гігієни праці у зварювальному виробництві та токсикології зварювальних аерозолів: «Наукові основи гігієнічного регламентування наноматеріалів у виробничому середовищі» (№ держреєстрації 011U000300); «Встановлення особливостей біологічної дії нанорозмірних фракцій промислових аерозолів» (№ держреєстрації 0116U000498).

Мета дослідження: встановлення особливостей та механізмів токсичної дії металів (Манган, Хром, Алюміній та Аргентум) на ендокринну систему, їх транслокації у біологічні середовища, удосконалення діагностики та оцінки ризику розвитку ендокринних розладів за умови професійної та екологічної експозиції.

Завдання дослідження обумовлені поставленою метою та передбачали:

1. Провести компаративний аналіз світового досвіду з питань патогенезу, діагностики та ризику розвитку патології ендокринної системи у працівників, експонованих металами на виробництві, і в населення в умовах довкілля.
2. Оцінити рівень забруднення повітря робочої зони металами у працівників різних професій, вивчити закономірності їхньої емісії в повітря, концентрацію, розмір і склад, виділити найзначиміші в умовах виробництв.
3. Вивчити діагностичну значимість транслокації металів, як домінуючих поліутантів у біологічні середовища працюючих та населення з різними рівнями екологічного навантаження.
4. Встановити характер ендокринних порушень за умови моделювання гострих і субхронічних інтоксикацій металами в експерименті у тварин, при дії низьких доз металів, дослідити особливості змін пептидних гормонів і розкрити патогенетичні механізми цієї дії.
5. Розкрити найтипівіші етапи адаптації організму експериментальних тварин за різних умов дії металів.
6. Розрахувати екологічно зумовлений ризик ендокринних розладів у людини, виявити провідні маркери впливу екологічно та професійно обумовленої патології ендокринної системи та елементного гомеостазу працюючих і населення.
7. Оцінити роль аерогенного та аліментарного фактора у формуванні мікроелементного забезпечення організму людини та розрахувати оптимальні рівні вмісту металів у біологічних середовищах.
8. Обґрунтувати, розробити та впровадити у практику найінформативніші показники діагностики порушень ендокринної системи, які пов'язані з впливом металів з оточуючого та виробничого середовища.

Об'єкт дослідження: дисфункція ендокринної системи організму людини та експериментальних тварин за умови експозиції металами.

Предмет дослідження: гігієнічна оцінка виробничого середовища та довкілля залежно від забруднення металами; фізико-хімічні та токсиколого-гігієнічні маркери впливу металів на організм; біохімічні особливості дії металів і механізми ендокринної дисфункції в експериментальних тварин; обґрунтування оптимальних рівнів вмісту металів у біологічних середовищах.

У дослідженні використані методи: гігієнічні, токсикологічні, фізико-хімічні, морфологічні, цитологічні, біохімічні та статистичні.

Наукова новизна результатів дослідження полягає в тому, що:

- вперше в Україні розширено методичні підходи щодо комплексної еколого-гігієнічної оцінки впливу металів з об'єктів довкілля на формування ендокринної патології;

- застосовано новий методичний підхід з визначення концентрацій металів у повітрі робочої зони працюючих (зокрема, зварювальників) у формі їхніх мікрочастинок (МК) і НЧ;

- визначено сумарні добові дози металів (Мангану, Хрому, Алюмінію та Аргентуму та інших) з урахуванням відсотка внеску їхнього біологічного засвоєння, показано долю вкладу кожного елемента з об'єктів довкілля (повітря, вода, продукти харчування);

- встановлено особливості навантаження організму людини металами залежно від віку, здоров'я та тривалості професійного контакту з металами та їхнього внеску у формування ендокринних розладів;

- запропоновано маркери експозиції (метали, як токсичні, так і есенційні);

- вперше з'ясовано особливості патогенетичних механізмів ендокринних порушень в умовах лабораторного експерименту на моделях за умов дії металів залежно від їхніх дисперсних розмірів і фізико-хімічних властивостей і встановлено особливості молекулярно-біохімічних механізмів розвитку порушень ендокринної системи залежно від фізико-хімічних властивостей сполук металів (МЧ – нітрати металів і НЧ – оксиди та цитрати металів);

- вперше застосовано підхід до оцінки адаптації організму за показниками балансу МЕ як проміжної ланки адаптаційного процесу ендокринної системи в експериментах на тваринах та за умов екологічно обумовленої та професійної експозиції в людини;

- обґрунтовано оптимальні рівні вмісту металів у біологічних середовищах людини та проведено оцінку екологічно обумовленого ризику ендокринних розладів;

- розширено методичні підходи щодо способів діагностики та прогнозування порушень мікроелементного статусу, оцінки потенціалу ендокринної системи населення та працюючих з використанням комплексу інвазивних і неінвазивних методик (багатоелементний аналіз волосся, нігтів, сироватки крові, цільної крові, сечі, слини);

- впроваджено в клінічну і санітарно-гігієнічну практику метод біологічного моніторингу металів.

Теоретичне значення одержаних результатів дослідження полягає в:

- суттєвому розширенні теоретичних положень профілактичної медицини щодо встановлення особливостей формування навантаження організму металами в зв'язку з зовнішнім техногенним забрудненням;
- обґрунтуванні основних маркерів експозиції та екологічно зумовлених маркерів впливу для виявлення ранніх проявів порушень адаптації ендокринної системи людини;
- доповненні існуючих даних з патогенетичних механізмів розвитку порушень ендокринної системи за впливу ВМ та їхніх фізико-хімічних форм як факторів малої інтенсивності;
- встановленні особливостей формування оптимальних рівнів, їхнього вмісту в біологічних середовищах людини та закономірностей розвитку мікроелементозів і екологічно детермінованої ендокринної патології в населення;
- запропонуванні нового підходу до прогнозування змін показників ендокринного здоров'я населення.

Практичне значення отриманих результатів полягає в:

- розширенні методичних підходів щодо методів і способів діагностики та прогнозування порушень мікроелементного статусу, оцінки потенціалу ендокринної системи працюючих і населення з використанням математичних моделей та встановленні оптимальних рівнів металів у об'єктах довкілля та біологічних середовищах організму людини;
- встановленні пріоритетних маркерів експозиції та гігієнічних детермінант ендокринного здоров'я для ранньої діагностики та прогнозування патології ендокринної системи людини в умовах мультифакторного техногенного забруднення довкілля;
- впровадженні методу біологічного моніторингу металів у клінічну та санітарно-гігієнічну практику для ідентифікації фактичних і потенційних маркерів впливу на ендокринну систему людини;
- обґрунтуванні диференційованого підходу для проведення ранньої клінічної діагностики порушень ендокринної системи працюючих з урахуванням територіальних, статево-вікових, фізіологічних і патологічних особливостей організму, виду та ступеня порушень мікроелементного статусу.

За результатами досліджень видано методичні рекомендації: «Атомно-абсорбційні методи визначення макро- та мікроелементів у біологічних середовищах при порушенні їх обміну в організмі людини» (МР, 2010) та «Оцінка порушень мінерального обміну у професійних контингентів за допомогою методу атомно-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою» (МР, 2014), а також «Гігієнічне нормування та контроль наноматеріалів у виробничому середовищі» (МР, 2016); інформаційні листи: № 049-07 «Рівень вмісту перхлоратів у воді як показник ризику для здоров'я населення»; № 0480-07 «Марганець у лейкоцитах – біологічний маркер експозиції»; № 230-2013 «Визначення вмісту макро- та мікроелементів у слині як експрес-тест біологічного моніторингу експозиції важкими металами»; деклараційні патенти на корисну модель: «Спосіб визначення наночастинок у повітрі робочої зони» (Патент № 72951 UA; опубл 10.09.2012); «Спосіб одержання наночастинок оксиду срібла з антимікробними

властивостями» (Патент № 95555 UA; опубл 25.12.2014); довідку про регламент марганець (2014).

Результати дослідження впроваджені та використовуються в роботі науково-дослідних інститутів гігієнічного профілю, діагностичних лабораторіях і вищих навчальних закладах: ДУ «Інститут отоларингології імені проф. О. С. Коломійченка НАМН України» (акт впровадження від 20.10.2015 року), Центру біоелементології в ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (акт впровадження від 26.10.2015 року), у ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (акт впровадження від 30.11.2015 року), у ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (акт впровадження від 16.09.2015 року), ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (акт впровадження від 30.09.2015 року), ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту» (акти впровадження від 25.12.2010 року, від 20.09.2015 року та від 10.02.2017 року), Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького в «Інститут клінічної патології» (акти впровадження від 23.02.2011 року та від 13.10.2015 року), Рівненська обласна науково-медична бібліотека (акт впровадження від 20.10.2015 року), Сумський державний університет (акт впровадження від 02.02.2011 року), ДП «Український науково-дослідний інститут промислової медицини (акт впровадження від 15.03.2011 року) та КПІ імені Ігоря Сікорського Хіміко-технологічний факультет (акт впровадження від 12.01.2017 року), ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського» (акт впровадження від 20.12.2018 року), Тернопільський національний технічний університет імені Івана Пулюя (акт впровадження від 18.12.2018 року), Національний університет біоресурсів і природокористування (акт впровадження від 20.12.2018 року).

Особистий внесок здобувача. Автором особисто зібрано та проаналізовано 430 джерел літератури. Ідея щодо вивчення ендокринної системи була запропонована академіком Ю. І. Кундієвим і розроблена разом із науковим консультантом членом-кореспондентом НАН і академіком НАМН України І. М. Трахтенбергом. Автором самостійно розроблено програму, обґрунтовано вибір адекватних методик виконання наукових досліджень та їхнє впровадження відповідно до мети та завдань, проведено гігієнічний аналіз показників якості об'єктів довкілля, виконано дослідження стану фактичного харчування населення, організовано відбір контингенту населення для проведення біомоніторингу та клініко-лабораторних досліджень, розроблено схему та етапи експериментальних досліджень й особисто здійснено їхнє виконання.

Матеріали дисертації отримані за безпосередньої участі автора та узагальнені на основі аналізу й гігієнічної оцінки результатів еколого-гігієнічного моніторингу профільних установ.

Деякі фрагменти досліджень виконані спільно з ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМНУ», КПІ ім. Ігоря Сікорського, Київським національним університетом будівництва та архітектури, Національним університетом біоресурсів та природокористування. Самостійно проведено спектральний аналіз вмісту хімічних елементів у об'єктах довкілля,

біологічних середовищах людини та біоптатах тварин, зібрано статистичний матеріал, особисто проведено первинну статистичну обробку та детальний аналіз отриманих результатів. Самостійно сформульовані основні висновки та пропозиції. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи представлено та обговорено на науково-практичній конференції «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» (м. Київ, 2010), IV Міжнародному симпозиумі «Trace elements and minerals in medicine and biology «FESTEM»» (м. Санкт-Петербург, 2010), II Міжнародному симпозиумі та школі токсикологів «Новые направления в токсикологических исследованиях» (м. Одеса, 2010), IV і V Національному Конгресі з біоетики (м. Київ, 2010, 2013), Всеросійській конференції «Современные подходы к оценке риска нанотехнологий» (м. Екатеринбург, 2011), XIX World congress on safety and health at work (Stambul, 2011), XV З'їзді токсикологів (м. Львів, 2012), Науково-практичній конференції в рамках Міжнародної виставки Галмед-2013 (м. Львів, 2013), Міжнародній конференції «Микроэлементы в медицине, ветеринарии, питании перспективы сотрудничества и развития» (м. Одеса, 2014), Міжнародній конференції «Микроэлементы в питании населения в условиях чрезвычайных ситуаций: актуальные вопросы питания, проблемы и практические решения» (м. Київ, 2014), II і IV Міжнародній науково-практичній конференції «Чиста вода. Фундаментальні, прикладні та промислові аспекти» (м. Київ, 2014, 2016), XI Українському біохімічному конгресі (м. Київ, 2014), Науково-практичній конференції «Актуальні питання гігієни та екологічної безпеки України» (одинадцяті марзеєвські читання) (м. Київ, 2015), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Бабенківські читання», присвячених пам'яті академіка Г. О. Бабенка (м. Івано-Франківськ, 2015, 2017), III Міжнародному конгресі «Медицина транспорта 2015» (м. Одеса, 2015), Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективи майбутнього та реалії сьогодення в технологіях водопідготовки» (м. Київ, 2015), IV Міжнародній конференції «Хімічна і радіаційна безпека: проблеми і рішення» (м. Київ, 2016), IV Міжнародному конгресі «Захист навколишнього середовища» (м. Львів, 2016), Міжнародній конференції «Health effect of the Chernobyl accident-3-years aftermath» (м. Київ, 2016); XVI Congreso Internacional en Prevencion de Riesgos (Espana 2016), XVI Читаннях ім. В. В. Підвисоцького та Симпозиумі «Актуальні проблеми сучасної мікроелементології» (м. Одеса, 2017), XVI Міжнародному симпозиумі «Trace Elements in Man and Animals «FESTEM»» (м. Санкт-Петербург, 2017), IV Міжнародній науково-технічній конференції «Стан і перспективи харчової науки та промисловості» (м. Тернопіль, 2017) та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної мікроелементології в Україні» (м. Київ, 2018).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 70 наукових праць, які відображають зміст проведеного дослідження, у тому числі 30 статей (з них одноосібних 7) у фахових виданнях, рекомендованих МОНУ, 26 робіт у журналах, що входять до міжнародних наукометричних баз, 9 статей у

періодичних фахових виданнях інших держав (у наукометричних – 5), матеріали дисертації внесено до розділів 7 монографій, опубліковано у 30 тезах і матеріалах з'їздів, пленумів, конгресів, науково-практичних конференцій, отримано 2 деклараційні патенти України на корисні моделі, оформлено 3 інформаційні листи та 3 методичні рекомендації.

Структура дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 384 сторінках друкованого тексту, її основний текст займає 218 сторінок. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, шести розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення одержаних результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку основних використаних джерел (430 джерел, з них 276 – кирилицею та 154 – латинським шрифтом), 6 додатків. Дисертація ілюстрована 73 таблицями, 59 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Вступ. Обґрунтовано актуальність теми, показано зв'язок роботи з науковими програмами, темами науково-дослідних робіт, сформульовано мету та визначені завдання, об'єкт і предмет дослідження, наукову новизну, теоретичне та практичне значення одержаних результатів, наведено дані про особистий внесок здобувача, апробацію наукових розробок, публікації результатів, обсяг і структуру дисертації.

Огляд літератури. Розділ присвячено аналізу літератури з актуальної проблеми гігієни, медицини праці та токсикології металів; встановленню закономірностей їхньої дії на ендокринну систему; еколого-гігієнічній оцінці забруднення довкілля металами як факторами малої інтенсивності; питанням адаптації організму та методології оцінки ризику; підходам до обґрунтування оптимальних (фонових) рівнів вмісту металів у біологічних середовищах людини для медико-біологічного контролю за станом здоров'я працюючих та населення.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження, що були виконані в дисертації, склалися з чотирьох етапів, які наведено на рисунку 1:

I етап – програма гігієнічних досліджень включала оцінку умов праці за показниками шкідливості та небезпечності факторів виробничого середовища, важкості та напруженості трудового процесу за критеріями діючих в Україні регламентів (ГН 3.3.5.-3.3.8 6.6.1-083-2001 і Р 2.2.1716-03), розробку та відтворення експериментальної моделі технологічного процесу зварювання та емісії НЧ металів зварювальних аерозолів у повітря, вивчення закономірностей та особливостей їхньої емісії та комплексні еколого-гігієнічні дослідження закономірностей ХЕ у різних об'єктах довкілля та оцінку рівня забруднення.

II етап – встановлення рівнів металів у біологічних середовищах працівників з різним рівнем експозиції на виробництві за даними елементного аналізу біологічних середовищ (кров, волосся, сеча), з визначенням рівнів гормонів у працюючих за умов дії хімічного фактора та осіб з встановленим діагнозом ендокринних порушень.

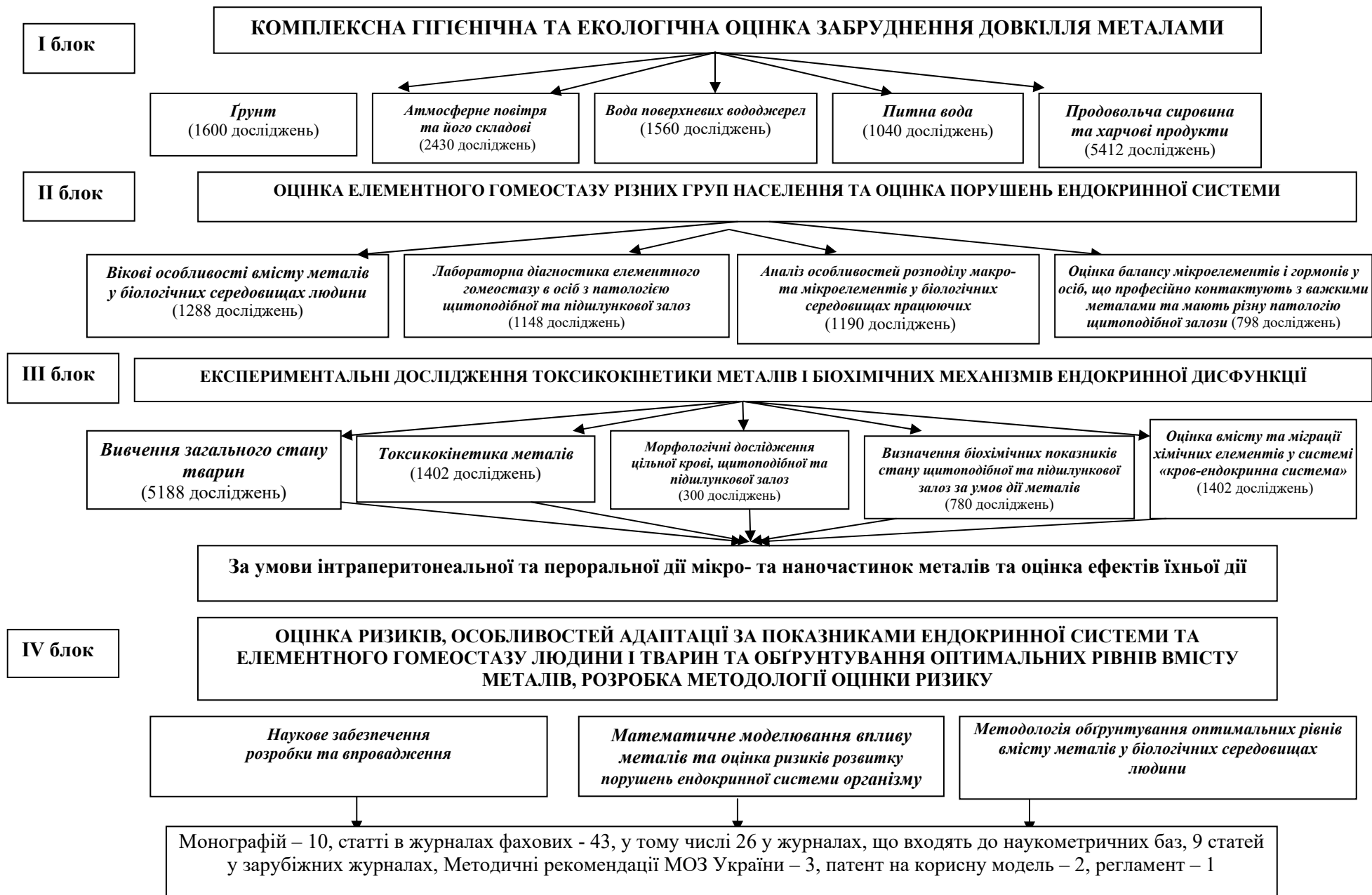


Рис. 1. Дизайн досліджень

III етап – програма експериментальних токсикологічних досліджень дії Алюмінію, Аргентуму, Мангану та Хрому на щурах включала: відтворення моделей гострої пероральної інтоксикації розчинами нітратів металів та колоїдними розчинами НЧ і субхронічної інтраперитонеальної інтоксикації, вивчення ефектів транслокації металів у цільній крові, печінці, селезінці, мозку, нирках та ендокринних органах (ЩЗ і підшлунковій залозі (ПЗ)), вивчення вмісту МаЕ і МЕ у цих органах за біохімічних показників, морфологічних і гістологічних змін ендокринних органів. У дослідях *in vitro* вивчено особливості взаємодії пептидних гормонів з вищезазначеними металами у формі МК і НЧ. Вивчення етапів адаптації організму експериментальних тварин.

IV етап – вивчення закономірностей процесів транслокації ряду металів з об'єктів довкілля в біологічні середовища людини, особливостей кумуляції в організмі, вивчення етапів адаптації організму за показниками елементного балансу та вмісту гормонів у біологічних середовищах, обґрунтування оптимальних рівнів вмісту металів у біологічних середовищах людини та оцінка екологічно обумовленого ризику здоров'ю за умов виробничого контакту.

Основними джерелами інформації були: ресурси мережі «Інтернет» з використанням пошукової бази Google, бази даних NCBI («PubMed»), бази літературних даних ВООЗ, ЕС та CDC, наукові літературні джерела України та інших держав.

Гігієнічні та комплексні екологічні дослідження включали визначення вмісту хімічних елементів у об'єктах довкілля. Проводилось визначення хімічних речовин у пробах повітря (атмосферне, повітря робочої зони, опади – сніг, пил, дощ, 226 проб), ґрунту (40 проб), питної та поверхневої води (182 проби), харчових продуктів (246 проб) за допомогою методів оптико-емісійної спектроскопії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП) на приладі Optima 2100 DV (PerkinElmer) та атомно-абсорбційної спектрометрії на приладі 5100 PC Z (PerkinElmer) за методиками [ДСТУ ISO 11885-2005, ГОСТ 30538-97, НІОСН, 2003].

Гігієнічний аналіз рівня техногенного забруднення проведено за показниками, розробленими при сполученні геохімічних і геологічних досліджень оточуючого середовища, а саме: коефіцієнт концентрації хімічної сполуки (K_c), сумарний показник забруднення – СПЗ (Z_c). Аналіз отриманих результатів проведено відповідно до існуючої класифікації для повітря, ґрунту та води та розраховували їх сумарне навантаження на об'єкти довкілля [МР, 1986; МР 1743-90; МВ 1.1.5.088-02; ТКП 17.13-14-2014]. Комплексний вплив металів на організм проведено шляхом розрахунку сумарного добового надходження (СДН) [Н. М. Паранько, 2002; А. М. Сердюк та спіавт., 2005; Н. В. Толмачева, 2011; Л. В. Плахова, 2011; Е. А. Луговая, 2015] металів з повітрям, питною водою та добовим харчовим раціоном з наступним визначенням пріоритетного шляху надходження.

Експериментальні токсикологічні дослідження проведені на статевозрілих щурах самцях (96) та самках (58) Вістар, масою 150–190 г, які

утримувались в оптимальних умовах віварію ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН» на стандартному раціоні з вільним доступом до води та їжі. Усі маніпуляції проводилися відповідно до положень «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), і «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985 р.), що підтверджено висновком Комісії з біоетики ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва НАМН» (протокол від 5 березня 2018 р. № 2).

Морфологічні дослідження проводили з застосуванням світлової мікроскопії. Відібрання біоматеріалу ендокринних органів (ЩЗ і ПЗ) проводили після перорального та інтраперитонеального введення солей і НЧ оксидів та цитратів металів. ЩЗ фіксували в 10 % нейтральному формаліні, а потім заливали парафіном. ПЗ фіксували в суміші з пікриновою кислотою та також заливали парафіном. Гістологічні зрізи робили завтовшки 5 мкм за допомогою ротаційного мікротому для парафінових зрізів. Для фарбування гістологічних зрізів тканини ЩЗ був застосований оригінальний спосіб Маллорі зі спрощеною модифікацією трикольорового методу фарбування за Слінченко [Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова, 1996]. Для фарбування тканин ПЗ застосовувалось фарбування альдегід фуксином за Гомори [Є. Дж. Торранс, К. Т. Муни, 2011].

Гематологічні показники (підрахунок лейкоцитів та їх субпопуляцій) виконували за стандартними цитохімічними методами [В. В. Меншиков, 1987].

Мікроелементний аналіз використовували для визначення вмісту 12 металів у біологічних середовищах людини (волосся, цільна кров, сеча, слина) та біосубстратах щурів (цільна кров, мозок, селезінка, печінка, нирки, тканин ЩЗ і ПЗ) і наступного розрахунку індексів їхньої міграції в організмі [Н. М. Онул, 2010; М. С. Гончаренко и соавт., 2016]. Вміст ХЕ визначали методом АЕС-ІЗП на приладі Optima 2100 DV [МР, 2014].

Біохімічні дослідження включали визначення рівня вмісту альбуміну, глюкози, аденозинтрифосфату (АТФ) та активності білків окиснювального струсу – церулоплазміну (ЦП) сироватки крові та металтіонеїну (МТ) цільної крові спектрометричними методами [А. А. Болдырев, 1990; С. А. Гусева, 2004; Л. М. Шафран та співавт., 2013]. Оцінку рівня гормонів (вільний тироксин (вільний T_4) і тиреотропний гормон (ТТГ) проводили імуноферментним методом (ІФА) [Є. Дж. Торранс, К. Т. Муни, 2011] за допомогою набору реагентів фірми Вектор-Бест. Визначення вмісту інсуліну, С-пептиду проводили радіоімунологічним методом [А. Д. Белов, 1986,] з використанням стандартних комерційних наборів реактивів фірми «Immunotech» (Чехія).

Вивчення взаємодії сполук металів (алюмінію, аргентуму, мангану та хрому) з білками крові (альбумін) та пептидними гормонами. Солі металів і НЧ оксидів і цитратів металів інкубували в 1 % розчинах альбуміну, ТТГ, інсуліну, С-пептиду та тиреоглобуліну G людини. Як порівняння були

використані розчини сполук металів (алюмінію, аргентуму, мангану та хрому). Розподіл НЧ за розмірами в колоїдній системі визначали методом фотонкореляційної спектроскопії на лазерному кореляційному спектрометрі Zeta Sizer-3 (Malvern, Великобританія) [А. Д. Лебедев, 1987]. Мас-спектри інкубованих з металами пептидів були отримані методом MALDI-TOF на приладі Autoflex II-(Bruker) [А. Д. Лебедев, 2010]. Концентрації металів у колоїдних розчинах солей металів і НЧ оксидів металів визначали за допомогою методу АЕС-ІЗП на приладі Optima 2100 DV [ДСТУ ISO 11885-2005 та Патент № 72951].

Результати виконаних досліджень обраховано методами параметричної та непараметричної статистики. При статистичному аналізі результатів розраховано відносні та середні величини, проведено перевірку нормальності розподілу кількісних показників з використанням критеріїв Стьюдента та Мана-Уїтні; перевірку рівності дисперсій за допомогою критерію Фішера (F); оцінку достовірності різниці середніх для кількісних ознак з нормальним розподілом за критерієм Стьюдента (t). Проведено кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (p), розрахунок неканцерогенного та канцерогенного індивідуальних і сумарних ризиків, регресійний аналіз.

Статистичну обробку результатів дослідження проведено з використанням пакетів програм статистичного аналізу Statistica v.6.1., Microsoft Excel і Libre Office Calc на базі операційної системи Лінукс та пакета програм R 3.2.5.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено комплексну гігієнічну оцінку умов праці електрозварювальників, акумуляторників, водіїв та ювелірів, яка свідчила, що основним несприятливим чинником на робочому місці працюючих був пил, який у 10 разів перевищував рівень гранично допустимої концентрації (ГДК) у повітрі робочої зони. Вміст металів також був вищим за діючий ГДК в Україні: Манган – у 80,0 разу, Ферум – у 7,7 разу та Алюміній – у 98,0 разу (табл. 1). За умов моделювання зварювального процесу із застосуванням різних типів електродів встановлено, що у повітрі робочої зони утворюються аерозолі як у формі мікрочастинок, так і з високою долею дисперсності наночастинок металів (від 0,62 до 12,0 разів для окремих металів: Cr, Mn, Zn, Fe, Cd, Mg, Al, Si). Таким чином, навіть нерегулярні зварювальні роботи є такими, що зумовлюють достатньо високий ризик для зварювальника, тому доцільним є проведення досліджень з метою розробки питань як гігієнічного регламентування вмісту нанорозмірних речовин у повітрі робочої зони, так і оцінки сумарного навантаження організму для обґрунтування референтних значень у біологічних середовищах людини.

Таблиця 1

Вміст хімічних елементів у повітрі виробничих приміщень під час зварювання електродами АНО-4 (відбір проб на фільтри АФА-ХА й у водний розчин, $M \pm m$, $n = 7$)

Хімічний елемент	Вміст хімічного елемента, мг/м ³		Відхилення між методами відбору, раз	Гранично допустима концентрація, мг/м ³	Відхилення між водним розчином і гранично допустимою концентрацією, раз
	за відбору проб на фільтр АФА-ХА	за відбору проб у водний розчин			
Магній	0,033 ± 0,001	2,660 ± 0,001	80,60	0,013	> у 204,62
Алюміній	0,15 ± 0,04	3,13 ± 0,01	20,87	0,2	> у 15,65
Манган	3,28 ± 0,01	0,045 ± 0,002	72,89	0,01	> у 4,50
Ферум	20,910 ± ,023	0,032 ± 0,002	909,13	0,6	< у 18,75
Хром	0,016 ± 0,004	0,023 ± 0,003	1,44	0,001	> у 23,0
Нікель	0,034 ± 0,001	0,490 ± 0,002	14,41	0,0005	> у 98,0
Купрум	0,012 ± 0,003	0,022 ± 0,001	1,83	0,1	< у 4,55
Цинк	0,064 ± 0,007	0,20 ± 0,001	3,13	0,05	> у 4,0

Комплексними еколого-гігієнічними дослідженнями виявлено закономірності змін вмісту токсикантів у різних об'єктах довкілля, які носять різноспрямований характер. Так, спостерігається поступове збільшення з роками вмісту металів у ґрунтах (Al у 0,43 разу і Zn в 2,45 разу), в атмосферному повітрі (Al в 9,0 разу, Ni в 5,0 разу, Mg в 4,0 разу, Mn в 6,0 разу, Zn в 0,30 разу), у питній воді (водопровідній: Ca – 1,6 ГДК і Mg – 1,2 ГДК; артезіанській: Mn – 1,45 ГДК, Fe – 1,2 ГДК і Pb – 1,1 ГДК), у харчових продуктах (у овочах та хлібних продуктах: Al – 1,02 ГДК і Cr – 2,9 ГДК; у м'ясних виробках: Cr – 3,0 ГДК; у молочних продуктах і хлібних виробках: Pb – 1,4–1,6 ГДК). Водночас виявлено ряд дефіцитів есенційних елементів (Se, Ca, Mg, Cu, Zn) у питній воді та харчових продуктах. Доведено, що перевищення вмісту таких металів, як Al, Cd, Cr, Mn, Zn у різних об'єктах довкілля характеризує їх як пріоритетні маркери експозиції в подальших дослідженнях.

Другим етапом досліджень було вивчення регіональних особливостей вмісту ХЕ у біологічних середовищах населення різних областей України. Виявлено: у цільній крові мешканців міст Львова та Кривого Рогу певні коливання вмісту Al, Cd, Cr, Mn, Zn, надлишок Ca, Mg, Mn і дефіцит Se та Zn; у сироватці крові мешканців Київської, Чернігівської та Житомирської областей надлишок Mn, Al та Cr і дефіцит Zn, які залежали від регіону проживання обстежених. Встановлено, що неінвазивні субстрати – волосся, нігті, слина, сеча адекватно відображають порушення балансу МаЕ і МЕ в обстежених, що може бути використано як додаткові маркери оцінки дисбалансу ХЕ.

Слід відзначити, що в пацієнтів з ендокринними порушеннями виявлено дисбаланс Al, As, Cr, Se і Zn у волоссі, сироватці крові та сечі. Встановлено відмінності в накопиченні МаЕ і МЕ у волоссі залежно від характеру ендокринної патології. Так, у пацієнтів з діагнозом ЦД у волоссі відзначено високий вміст Zn, Se, Mo і V і низький вміст Cr, Mn і Cu. У той самий час у волоссі пацієнтів з діагнозом гіпотиреоз – порушення вмісту Al, Ca, Mn, Se (підвищення вмісту порівняно з «нормою»). У осіб зі встановленим діагнозом аутоімунний тиреоїдит (АТ), які мешкають у Житомирській області, виявлено дефіцит Ca, Mg, Zn у сироватці крові, який супроводжувався низьким рівнем гормону ЩЗ – вільного Т₄, але при цьому спостерігали перевищення вмісту Al (порівняно з контролем). У цих осіб високий вміст Ag супроводжувався дефіцитом Se та високим вмістом ТТГ і вільного Т₄, що свідчить про розвиток АТ. У мешканців Київської області з діагнозом АТ явних ознак дисбалансу МЕ не виявлено. Водночас високий рівень цинку в сироватці крові цих обстежених супроводжувався низьким вмістом ТТГ.

Результати проведених досліджень свідчать про цілий ряд дисбалансів МаЕ та МЕ у біологічних середовищах (цільній крові та сироватці крові, слині та сечі) професійних контингентів (зварювальників, акумуляторників, ювелірів). Так, у цільній крові зварювальників виявлено високе навантаження організму Al, Mn, Fe, Cr і Pb, у акумуляторників – As, Mg, Pb, а в ювелірів – Al, Ag, As, Cr. Застосування неінвазивних біологічних середовищ для оцінки професійної експозиції показало, що вони адекватно відображають порушення МаЕ та МЕ в осіб різних професій, що може бути використано як додатковий маркер оцінки несприятливого впливу ВМ на виробництві (рис. 2.)

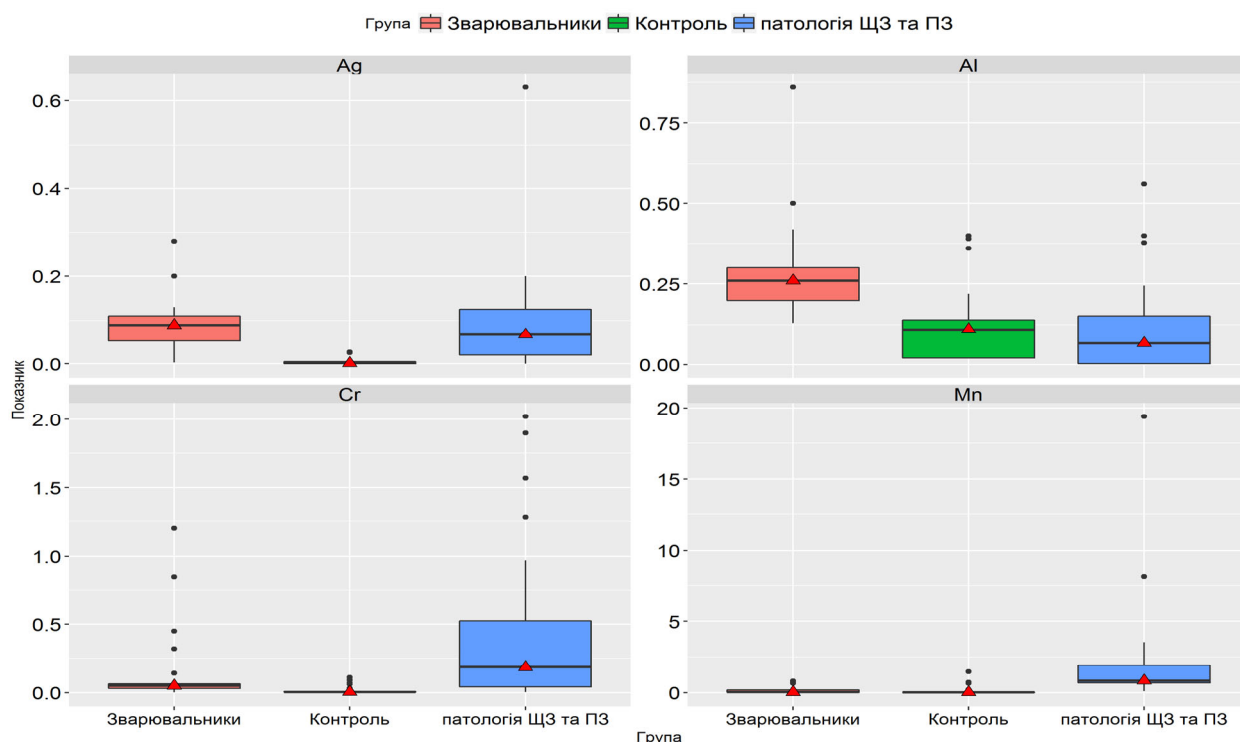


Рис. 2. Порівняння вмісту металів у цільній крові та волоссі здорових осіб, осіб з захворюванням щитоподібної залози та зварювальників (n = 27–35)

Для більш глибокого розуміння та розкриття патогенетичних основ розвитку вищезазначених порушень МаЕ та МЕ, пов'язаних з ендокринною системою, було проведено серію токсикологічних досліджень, що відображено в третьому етапі досліджень. Останні показали, що дезінтеграція ендокринної системи залежить від статі тварин, шляху введення металів і пов'язана з їхніми фізико-хімічними властивостями. Встановлено, що за умов підгострого інтраперитонеального введення нітратів Al, Ag, Cr та Mn у дозі 0,5 мг/кг та гострого перорального введення МК (нітрати металів) та НЧ (оксиди для Al, Ag та цитрати для Cr та Mn) у дозах 0,05 (для Ag) та 0,5 мг/кг (для Al, Cr та Mn) відбувається накопичення Al, Ag, Cr та Mn як у внутрішніх органах експериментальних тварин, так і в їхніх ендокринних органах (табл. 2 та 3).

Таблиця 2

Вміст металів у органах експериментальних тварин, яким інтраперитонеально вводили їхні солі ($M \pm m, n = 6-12$)

Група	Біосубстрат	Метал			
		Алюміній	Аргентум	Хром	Манган
Контроль	Цільна кров, мг/л	0,36 ± 0,03	0,015 ± 0,004	0,021 ± 0,010	0,027 ± 0,008
	Щитоподібна залоза, мкг/г	0,86 ± 0,12	0,014 ± 0,005	0,080 ± 0,001*	0,050 ± 0,001*
	Підшлункова залоза, мкг/г	0,390 ± 0,031	0,021 ± 0,004	0,350 ± 0,018	1,970 ± 0,053*
II група 30 введень	Цільна кров, мг/л	0,42 ± 0,07	0,048 ± 0,010*	0,41 ± 0,08*	0,034 ± 0,005
	Щитоподібна залоза, мкг/г	1,39 ± 0,06*	0,61 ± 0,01*	0,080 ± 0,001*	0,053 ± 0,01*
	Підшлункова залоза, мкг/г	32,44 ± 0,07*	0,92 ± 0,01*	1,06 ± 0,05*	1,97 ± 0,05*
III група Постекспозиційний період	Цільна кров, мг/л	1,31 ± 0,30*	0,015 ± 0,001	0,22 ± 0,05*	0,045 ± 0,007*
	Щитоподібна залоза, мкг/г	4,67 ± 1,12*	0,530 ± 0,013*	0,050 ± 0,005	0,077 ± 0,001
	Підшлункова залоза, мкг/г	1,38 ± 0,01*	0,19 ± 0,01	0,71 ± 0,09*	0,810 ± 0,003

Примітка. Тут і в табл. 3: * достовірно порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Показано, що Al утримується в тканині ЩЗ довше, ніж Ag, Mn та Cr, але в тканині ПЗ картина змін – зворотна. У відновний період вміст Al у ЩЗ утримувався високим (у 5,43 разу більше контрольного, $p < 0,05$), а в ПЗ для Al відмічено зниження в 3,54 разу, а для Ag – у 9,05 разу ($p < 0,05$). Відбувалось накопичення Cr у ЩЗ після 30 введень у 4,0 разу ($p < 0,05$), а в постекспозиційному періоді його вміст був вищим у 2,5 разу порівняно з контролем ($p < 0,05$). Вміст Mn у тканині ПЗ у період після 30 введень зростав у 5,0 разу та у відновний період був вищим у 7,7 разу ($p < 0,05$). При порівнянні дії МК і НЧ металів показано перевагу функціональної кумуляції

НЧ металів, тоді як МК чинять фізичну кумуляцію. Виявлено, що МК металів всмоктуються раніше і з часом їхня концентрація збільшується (для AgNO_3 зростання у 3,83 разу ($p < 0,05$)). Водночас показана більш висока транслокація НЧ металів у ендокринних органах експериментальних тварин, що свідчить про їхню більш високу токсичність (табл. 3).

Таблиця 3

Вміст металів у органах експериментальних тварин, яким перорально вводили їх солі ($M \pm m$, $n = 6-12$)

Група	Біосубстрат	Метал			
		Алюміній	Аргентум	Хром	Манган
Контроль	Цільна кров, мг/л	0,160 ± 0,034	0,024 ± 0,001	0,039 ± 0,050	0,008 ± 0,003
	Щитоподібна залоза, мкг/г	0,016 ± 0,012	0,0010 ± 0,0003	0,020 ± 0,006	0,017 ± 0,004
	Підшлункова залоза, мкг/г	0,210 ± 0,054	0,021 ± 0,004	0,35 ± 0,18	0,590 ± 0,061
II група Мікрочастинки	Цільна кров, мг/л	0,48 ± 0,03*	0,092 ± 0,020*	0,053 ± 0,020	0,11 ± 0,07*
	Щитоподібна залоза, мкг/г	0,570 ± 0,053*	0,010 ± 0,001*	0,057 ± 0,010*	0,041 ± 0,010*
	Підшлункова залоза, мкг/г	0,420 ± 0,054*	0,042 ± 0,012*	0,15 ± 0,03	0,77 ± 0,15*
III група Наночастинки	Цільна кров, мг/л	0,360 ± 0,001*	0,092 ± 0,020*	0,093 ± 0,050*	0,24 ± 0,01*
	Щитоподібна залоза, мкг/г	0,013 ± 0,020	0,030 ± 0,001*	0,098 ± 0,020*	0,046 ± 0,003*
	Підшлункова залоза, мкг/г	4,98 ± 0,96*	0,24 ± 0,11*	0,080 ± 0,029*	0,63 ± 0,07

У тканини ЩЗ вміст Ag зростав у 67 разів, що пояснюється характером транслокації металу з крові в тканину ЩЗ (ендокринна система, як відомо, добре накопичує цей метал) [V. Alt et al., 2004; C. Frey et al., 2012]. Накопичення Ag за умов експозиції НЧ Ag_2O було менш ефективним (більше в 30 разів порівняно з контролем).

Виявлено, що вплив солей Ag і Al супроводжувався суттєвими змінами мікроелементного балансу в цільній крові та тканинах ендокринних органів (ЩЗ і ПЗ) щурів. За умов впливу AgNO_3 вищим за вміст у контролі виявився вміст Ca у 1,14 разу, Mn у 0,70 разу, Mo на 44,44 % та Zn на 57,21 % у ЩЗ, а за дії $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ зростав рівень I у 4,5 разу, Mn у 10,0 разу та Se на 50,0 %. Ефект вищий, ніж за умов дії Mn та Cr. В умовах гострої та підгострої інтоксикації солями металів відбуваються значні зміни у функціональному стані печінки експериментальних тварин у вигляді підвищення рівня АТФ (на 13,79 % для $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, 13,79 % для $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ та на 56,90 % для $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$), зниження концентрації альбуміну (за дії $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ та $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ на 31,06 та 31,06 % відповідно), зростання рівня оксидантного ферменту – ЦП (за умов дії AgNO_3 у 1,53 рази) та зниження рівня металотранспортного протеїну МТ (для AgNO_3 у 7 разів та для $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$ на 43 %, що свідчить про низький рівень детоксикації).

Солі металів викликають у експериментальних тварин ендокринні зсуви зі значним зниженням рівня глюкози за впливу AgNO_3 (на 36,7 %) та С-пептиду (для $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$ на 60,0 %), вмісту І (за умов впливу $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ зростання в 1,20 разу ($p < 0,05$), та зниження на 31,81 % за умов дії $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$, на 49,96 % ($p < 0,05$) за умов дії $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$ та 42,84 % за умов дії $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$). Зниження концентрації ТТГ (на 33,34 % для Ag та Mn) та вільного T_4 (на 26,96 % та 20,61 %) на фоні зниження рівня альбуміну й АТФ (для $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ та $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$) свідчить про пригнічення функції ЩЗ.

Дія НЧ металів, а саме НЧ Ag_2O і НЧ Al_2O_3 характеризується іншою картиною біохімічних зрушень, ніж за умов впливу солей. Так, НЧ Ag_2O пригнічують активність ЦП (на 25,44 %), у той час як рівень МТ, навпаки, зростає (у 2,5 разу), що свідчить про напругу окисно-відновних процесів. Експозиція НЧ Al_2O_3 приводила до накопичення І (зростання на на 39 %) у тканині ЩЗ ефективніше, ніж при впливі НЧ Ag_2O . Рівень вільного T_4 знижувався на 39,62 % ($p < 0,05$) тільки в разі експозиції НЧ Al_2O_3 , а концентрація ТТГ знижувалася в обох дослідних групах (на 40 і 43 % відповідно), що свідчить про різний характер впливу досліджуваних НЧ на функцію ЩЗ. Водночас вплив НЧ Mn-Ctr і НЧ Cr-Ctr супроводжувався змінами показників функціонального стану печінки (АТФ, глюкоза, ЦП і МТ), які були більш виражені за умови дії НЧ Mn-Ctr , та супроводжувались ендокринними зсувами гормонів з боку ПЗ і ЩЗ, які були більш вираженими для НЧ Cr-Ctr .

Оцінка гістологічних змін в ендокринних органах показала, що дія солей металів на тканину ЩЗ носить неспецифічний характер. Морфологічні перетворення фолікулярного апарату ЩЗ за умов інтраперитонеального введення солей металів характеризуються дистрофічними змінами тироїдного епітелію, спостерігається тенденція до збільшення фолікулів навколо інкорпорованої парашитоподібної залози (ПЩЗ) та в окремих випадках виявлялась її більш глибока агрегація. За умов перорального ізольованого введення Al , Ag та Cr порушення обмежувались зміною функціонального стану тироцитів і апоптозом невеликої їхньої частини, а при введенні Mn – масований некроз та апоптоз клітин ЩЗ. Морфологічні перетворення тканини ПЗ характеризувались функціональними змінами, а саме за умов впливу Al і Mn відбувалось зниження числа острівців Лангерганца, а за умов дії Cr була виявлена їхня гіпертрофія.

У дослідях *in vitro* було з'ясовано механізми взаємодії пептидних гормонів з металами у формі МК і НЧ. Встановлено, що зміни молекулярних мас сироваткового альбуміну людини та інсуліну обумовлені приєднанням окремих атомів НЧ металів (для Ag наночастинки виявлені у формі оксидів, а 3 атоми Cr приєднувалися до молекули інсуліну у формі гідратів). Ця взаємодія обумовлювала конформаційні зміни пептидних гормонів, ефект руйнування був вищим за умови зростання концентрації металу в розчині.

Біохімічними маркерами ефектів дії сполук Ag та Al на адаптацію тварин (дисбалансу окисдантно-антиоксидантних процесів, порушення обміну гормонів), що характеризують стан процесу адаптації на молекулярному та

клітинному рівні, є: *на стадії тренування* – для AgNO_3 підвищення вмісту ЦП до 2,87 мкмоль/л і С-пептиду до 0,15 нг/мл ($p < 0,05$), для НЧ Ag_2O підвищення вмісту альбуміну до 83,77 г/л, АТФ у еритроцитах до 157,30 мкмоль/л і МТ до 0,40 мкмоль/л ($p < 0,05$), для $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ підвищення вмісту альбуміну до 72,0 г/л, МТ – до 0,40 мкмоль/л і вільного T_4 – до 2,56 нг/мл ($p < 0,05$), для НЧ Al_2O_3 підвищення ЦП до 2,32 мкмоль/л ($p < 0,05$); *на стадії напруги* – для AgNO_3 зниження АТФ еритроцитів до 26,33 г/л, глюкози у сироватці до 0,68 г/л і йоду в ЩЗ до 35,10 мкг/г, ТТГ сироватки до 0,18 нг/мл ($p < 0,05$), для НЧ Ag_2O зниження ЦП у сироватці крові до 1,42 мкмоль/л і йоду в тканині ЩЗ до 56,36 мкг/г ($p < 0,05$), для $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ зниження йоду в ЩЗ до 46,06 мкг/г ($p < 0,05$), для НЧ Al_2O_3 зниження альбуміну в сироватці до 37,18 г/л, та вільного T_4 у сироватці до 1,14 нг/мл ($p < 0,05$); *на стадії виснаження* – для AgNO_3 зниження вмісту йоду в ЩЗ до 24,37 мкг/г і ТТГ у сироватці до 0,18 нг/мл ($p < 0,05$), для $\text{Al}(\text{NO}_3)_3$ підвищення АТФ у еритроцитах до 230,48 мкмоль/л і МТ у цільній крові до 0,1 мкмоль/л ($p < 0,05$).

За умов дії сполук Mn і Cr на біохімічні процеси, що характеризують стан процесу адаптації на молекулярному та клітинному рівнях, є: *на стадії тренування* – для $\text{Mn}(\text{NO}_3)_3$ підвищення вмісту альбуміну в сироватці крові до 160,0 г/л, ЦП у сироватці крові до 5,98 мкмоль/л, та МТ у цільній крові до 1,63 мкмоль/л ($p < 0,05$), для НЧ Mn-Ctr підвищення вмісту альбуміну в сироватці крові до 320,0 г/л, ЦП до 5,08 мкмоль/л, МТ до 1,72 мг/л і йоду в ЩЗ до 85,91 мкг/г ($p < 0,05$), для $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$ підвищення вмісту АТФ еритроцитів до 285,01 мкмоль/л, МТ у цільній крові до 1,63 мкмоль/л та вільного T_4 у сироватці крові до 2,61 нг/мл ($p < 0,05$), для НЧ Cr-Ctr є підвищення АТФ у еритроцитах до 399,02 мкмоль/л, МТ до 1,72 мкмоль/л, С-пептиду в сироватці крові до 0,15 нг/мл і ТТГ до 0,26 нг/мл ($p < 0,05$); *на стадії напруги* – для $\text{Mn}(\text{NO}_3)_3$ зниження АТФ у еритроцитах до 67,06 г/л, вмісту йоду в ЩЗ до 24,54 мкг/г, ТТГ у сироватці крові до 0,20 і глюкози до 2,84 г/л ($p < 0,05$), для НЧ Mn-Ctr зниження АТФ у еритроцитах до 97,24 мкмоль/л ($p < 0,05$), для $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$ зниження альбуміну в сироватці крові 52,40 г/л ($p < 0,05$), для НЧ Cr-Ctr зниження альбуміну в сироватці крові до 31,80 г/л і глюкози до 0,24 г/л ($p < 0,05$); *на стадії виснаження* – для $\text{Mn}(\text{NO}_3)_3$ зниження вмісту йоду в ЩЗ до 24,54 мкг/г і зростання вільного T_4 у сироватці крові до 2,56 нг/мл ($p < 0,05$), для $\text{Cr}(\text{NO}_3)_3$ підвищення АТФ у еритроцитах до 215,24 мкмоль/л і зниження ЦП у сироватці крові до 1,14 мкмоль/л ($p < 0,05$).

Були вивчені особливості елементного гомеостазу в піддослідних тварин за умов інтраперитонеального введення солей металів, які характеризувалися *стадією напруги* для Al і Cr, *стадії тренування* відповідали зміні балансу елементів за умов введення солі Mn. Суттєвих порушень адаптації не встановлено за умов дії Ag. За умов перорального введення солей металів ступінь адаптованості була вищою для сполук Ag та Al, *стадією напруги* характеризувався вплив солей Mn і Cr на елементний гомеостаз. Порівняння дії НЧ металів показало більшу адаптованість до дії НЧ оксидів Al та Ag і гіршу до дії НЧ цитратів Mn і Cr. Виявлено й статеві відмінності адаптації тварин до дії солей металів. Так, у самців за умов впливу Al адаптація

характеризувалась стадією тренування, а у самок відповідь на дію Ag відповідала стадії напруги. Останнє дає підстави стверджувати про більшу чутливість ЩЗ самок до впливу Ag порівняно з самцями.

Четвертим етапом досліджень було вивчення закономірностей процесів транслокації ряду металів з об'єктів довкілля в біологічні середовища людини та їхньої кумуляції в організмі, які вказують на можливість формування ризику здоров'ю на територіях з високим антропогенним навантаженням або за умов виробничого контакту. Лімітуючим показником шкідливості металів було для Al і Cr підвищення рівня ТТГ у сироватці крові, для Mn – рівня вільного T₄. Доведено, що в структурі металів, які формують неканцерогенний ризик здоров'ю, переважає Al (57,6 %), на другому місці – Mn (28,8 %), на третьому – Cr (14,38 %). У структурі неканцерогенного ризику здоров'ю людини переважає повітряне середовище для Cr, питна вода для Mn і харчові продукти для Al. У структурі неканцерогенного ризику здоров'ю переважає повітряне середовище – 95,6 %, на частку харчових продуктів припадає 3,7 %, питної води – 0,7 %. Неприйнятний канцерогенний ризик за умов надходження з повітрям і питною водою розрахований для Cr.

Таблиці логістичної регресії показують: якщо OR дорівнює 1,006, то це означає, що підвищення вмісту металу в крові обстежених збільшує ризик захворювання ЩЗ на 0,6 %. Так, виявлено достовірний ризик розвитку ендокринної патології у зварювальників для Al (OR = 0,144 [0,046-0,45], RR = 0.553 [0,405-0,763]) та Mn (OR = 3,393 [1,178-9,75], RR = 1.709 [1,078-2,57]).

Аналіз адаптованості організму за показниками елементного дисбалансу залежно від віку обстежених показав, що *стадія напруги* характерна для осіб молодшої вікової групи (25–35 років), що свідчить про формування зв'язків між елементами в біологічних середовищах, а руйнування зв'язків між елементами виявлено в старшій віковій групі (36–50 років), що свідчить про *стадію адаптації*. За умов сформованої патології ендокринної системи (ЩД або аутоімунний тиреоїдит) адаптація організму визначалась як *стадія напруги*, та пов'язана з тривалістю захворювання. У осіб, які зазнали професійного контакту з ВМ (Mn, Cr, Pb, Ag), адаптація залежала від характеру та тривалості професійного контакту з металами: найбільшу *напругу* адаптаційних процесів виявлено в ювелірів, а найменшу – у зварювальників та акумуляторників, що пов'язано з тривалістю професійного контакту з цими металами.

Отримані результати дозволили обґрунтувати такі концентрації металів у біологічних середовищах дорослого населення для Ag, Al, Mn, Cr, які відповідають допустимому рівню ризику для здоров'я за критеріями функціональних змін ендокринної системи. Встановлено, що вміст МЕ у біологічних середовищах, обстежених у ряді випадків, відповідав мінімуму їхніх фізіологічних рівнів (для Pb, Zn, Cd, Mg, Se), оптимальним рівням (для Mn, Fe, Cu, Ni, Ca) і максимальним фізіологічним рівням (для As і Al). Оптимальний вміст у крові становить: Al – 0,2 мг/л, Ag – 0,02 мг/л, Cr – 0,02 мг/л, Mn – 0,038 мг/л, перевищення яких характеризує довкілля як середовище підвищеного ризику за даними металами (рис. 3).

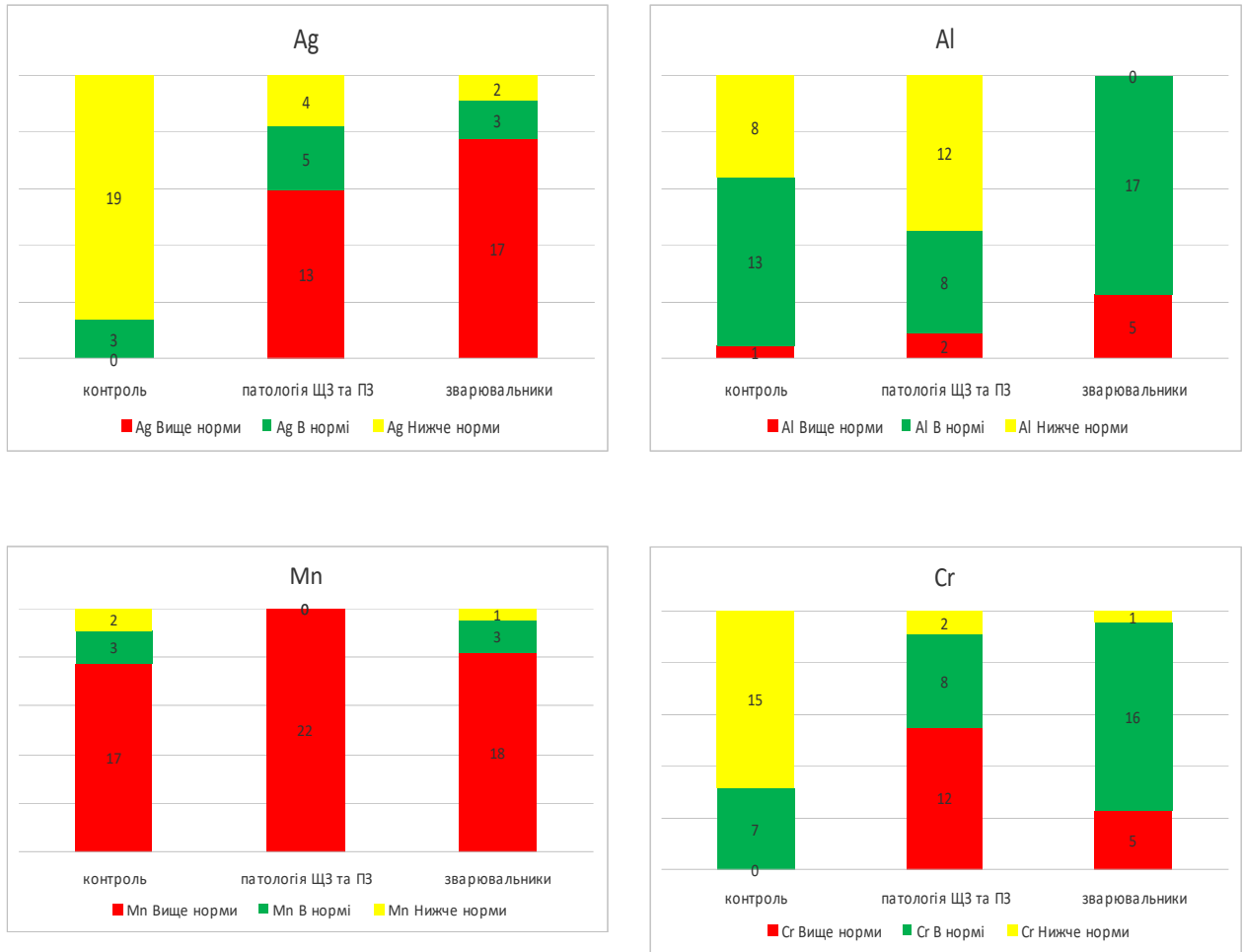


Рис. 3. Розподіл металів залежно від функціонального стану людини

Проведені дослідження дали можливість розширити методичні підходи щодо комплексної гігієнічної та екологічної оцінки впливу металів на формування ендокринної патології; розширити методичні підходи щодо методів та способів діагностики та прогнозування порушень мікроелементного статусу, оцінки потенціалу ендокринної системи населення та працюючих з використанням комплексу інвазивних і неінвазивних методик (багатоелементний аналіз волосся, нігтів, сироватки крові, цільної крові, сечі, слини); обґрунтувати оптимальні рівні їхнього вмісту в біологічних середовищах людини та провести оцінку екологічно обумовленого ризику ендокринних розладів у людини, впровадити в клінічну та санітарно-гігієнічну практику метод біологічного моніторингу металів.

ВИСНОВКИ

У дисертації зроблено теоретичне узагальнення та наукове обґрунтування актуальної проблеми профілактичної медицини щодо встановлення закономірностей впливу забруднення довкілля на ендокринну систему людини, обґрунтовано оптимальні фонові рівні вмісту ряду ХЕ у

біологічних середовищах людини з метою медико-біологічного контролю за здоров'ям населення та працюючих.

1. Проведені комплексні еколого-гігієнічні та токсикологічні дослідження базувалися на необхідності вивчення особливостей дії металів (Al, Ag, Cr, Mn) на ендокринну систему, дослідженню процесів адаптації організму на молекулярному, клітинному та системному рівнях та обґрунтуванню оптимальних рівнів вмісту цих металів у біологічних середовищах, що є умовою удосконалення методології біологічного моніторингу.

2. Встановлено, що основним несприятливим чинником на робочому місті електрозварювальників, акумуляторників, водіїв та ювелірів, був пил, який містив Al, Mn, Fe, Pb, Ni, Cr, Ag в концентраціях в ряді випадків вищих за діючі ГДК (для Mn - у 80 разів, Fe - у 7,7 разів та Al - у 98 разів). За умов моделювання зварювального процесу із застосуванням різних типів електродів визначено, що у повітрі робочої зони утворюються аерозолі з високою долею дисперсних наночастинок металів. Результати отримані методом оптико-емісійної спектрометрії, свідчать про те, що концентрація нанорозмірних Mg (у 2,62-197,0 разу), Mn (у 2,1-4,5 разу), Цинку, та Хрому у 10,0 разів). Al (у 15,6 разів) перевищувала значення ГДК. Це свідчить про необхідність впровадження гігієнічного регламентування вмісту нанорозмірних речовин у повітрі робочої зони так оцінки сумарного навантаження організму металами.

3. Еколого-гігієнічними дослідження було встановлено, що довкілля носить гетерогенний характер. У динаміці досліджень виявлено закономірності змін вмісту металів-токсикантів у різних об'єктах довкілля. Спостерігається поступове збільшення з роками вмісту металів у ґрунтах (Al у 0,43 рази та Zn у 2,45 рази), атмосферному повітрі (Al у 9,0 разів, Ni у 5,0 разів, Mg у 4,0 рази, Mn у 6,0 разів, Zn у 0,30 разу), питній воді (Mn у 1,45 ГДК, Fe у 1,2 ГДК і Pb у 1,1 ГДК) та в харчових продуктах (Al і Cr у 1,02–3,0 ГДК, Pb у 1,4–1,6 ГДК). Водночас виявлено ряд дефіцитів есенційних елементів (Se, Ca, Mg, Cu, Zn) у питній воді та продуктах харчування.

4. Досліджені закономірності процесів транслокації ряду металів з об'єктів довкілля у біологічні середовища людини та їх кумуляція в організмі, вказують на можливість формування ризику здоров'ю на територіях з високим антропогенним навантаженням або за умов виробничого контакту:

- встановлено вікові особливості фонові експозиції металами у неінвазивних біологічних середовищах (волосся, нігті, слина та сеча) мешканців м. Києва. Відбувається зростання з віком вмісту Ba, Ca, Cd, Pb та Sr у волоссі та нігтях, а у слині та сечі збільшується елімінація Al, Cd, Mn та Zn.
- Виявлено певні коливання вмісту хімічних елементів (у цільній крові мешканців Львову та Кривого Рогу Al, Cd, Cr, Mn, Zn надлишок Ca, Mg, Mn та дефіцит Se та Zn; у сироватці крові мешканців Київської, Чернігівської та Житомирської областей надлишок Mn, Al та Cr і дефіцит Zn), які залежали від регіону проживання обстежених;

- у осіб з ЦД в волоссі відзначено високий вміст Zn, Se, Mo і V і низький вміст Cr, Mn і Cu, а у осіб з гіпотиреозом - порушення вмісту Mn, Zn, Cu, Se і V у волоссі. У осіб з АТ виявлено дефіцит Ca, Mg та Zn у сироватці крові;

- об'єднуючою особливістю професійного контакту з ВМ є зростання вмісту Cr (у 2,7 рази у зварювальників та у 5,7 разу у акумуляторників) та зниження вмісту Zn (у 1,25 та 1,33 рази відповідно). Маркерами експозиції були: дисбаланс Pb та Zn у крові акумуляторників, дисбаланс Al, Fe Zn у волоссі у зварювальників та акумуляторників, а ювелірів накопичення Ag, Fe, Cu, Pb в інвазивних та неінвазивних біологічних середовищах.

5. На основі токсикологічних досліджень показано, що дезінтеграція ендокринної системи залежить від статі тварин, шляху та тривалості введення металів, їх фізико-хімічного стану. Встановлено, що за умов підгострого інтраперитонеального введення нітратів Al, Ag, Cr та Mn у дозі 0,5 мг/кг та гострого перорального МК (нітрати металів) та НЧ (оксиди для Al, Ag та цитрати для Cr та Mn) введення металів у дозах 0,05 (для Ag) та 0,5 мг/кг (для Al, Cr та Mn) відбувається накопичення Al, Ag, Cr та Mn у внутрішніх органах експериментальних тварин та у ендокринних органах, зокрема. Al довше утримується в тканині ЩЗ, ніж Ag, а Mn краще, ніж Cr, але в тканині ПЗ картина є зворотною:

- виявлено, що інтраперитонеальне введення $Al(NO_3)_3$ та $AgNO_3$ супроводжувалося суттєвими змінами мікроелементного гомеостазу в цільній крові та тканинах ендокринних органів (ЩЗ і ПЗ) щурів, ніж за умов дії $Mn(NO_3)_2$ і $Cr(NO_3)_3$, що свідчить про дезінтеграцію ендокринної системи за рахунок дефіциту Йоду та дисбалансу тиреоспецифічних елементів (Ca, Mg, Mn, Cr, Se, Zn);

- солі цих металів викликають у експериментальних тварин ендокринні зрушення зі значним зниженням рівня глюкози та С-пептиду, вмісту Йоду та різноспрямованих змін гормонів ЩЗ (ТТГ та вільного T_4);

- морфологічні дослідження доводять неспецифічність дії металів на ендокринні органи. Найбільш пригнічуючу функціональну активність на тканину ЩЗ чинять Al і Mn, а на тканину ПЗ – Mn.

6. Пероральна експозиція МК (більше 700 нм) і НЧ (НЧ Ag_2O - 32 нм, НЧ Al_2O_3 - 70 нм, НЧ Cr-Ctr- 40 нм, НЧ Mn-Ctr- 25 нм) металів показала високу спорідненість НЧ металів до тканин ендокринних органів, що веде до дезінтеграції метаболічних процесів в них.

- встановлено, що дія НЧ Al_2O_3 , призводила до накопичення Йоду у тканині ЩЗ ефективніше, ніж за впливу НЧ Ag_2O . Рівень вільного T_4 знижувався тільки в разі експозиції НЧ Al_2O_3 , а концентрація ТТГ зростала в обох дослідних групах, що свідчить про різний характер впливу досліджуваних НЧ на функцію ЩЗ. Водночас вплив НЧ Mn-Ctr і НЧ Cr-Ctr супроводжувався змінами показників функціонального стану печінки (АТФ, глюкоза, ЦП і МТ), які були більш виражені за умови дії НЧ Mn-Ctr;

- мікроелементний гомеостаз за умов перорального впливу металів демонстрував найбільшу кількість дисбалансів для Ca, Fe, Mg, Se, P, Zn переважно за умови дії їх НЧ. За виявленими ефектами дезінтеграції

мікроелементного балансу вони можуть бути розташовані у наступний ряд: Al → Cr → Ag → Mn. Показовим було встановлення залежності змін біоелементів між цільною кров'ю та ендокринними органами тварин;

- морфологічні зміни при пероральному введенні НЧ Ag₂O, НЧ Al₂O₃, та НЧ Cr-Ctr обмежувались зміною функціонального стану тироцитів і апоптозом невеликої їх частини, а при введенні НЧ Mn-Ctr – масований некроз та апоптоз. У тканини ПЗ функціональні зміни за умов впливу НЧ Al₂O₃ та НЧ Mn-Ctr супроводжувались зниженням числа острівців Лангерганца, а за умов дії НЧ Cr-Ctr – а-клітин та гіпертрофією;

- цитотоксична дія Ag і Cr на синтез білка не залежала від розміру частинок. Пряма взаємодія пептидних гормонів з НЧ оксидів металів вела до зміни їхніх молекулярних мас за рахунок приєднання окремих атомів сироваткового альбуміну людини та інсуліну (для Ag наночастинки виявлені у формі оксидів, а 3 атоми Cr приєднувалися до молекули інсуліну у формі гідратів). Ця взаємодія обумовлювала конформаційні зміни пептидних гормонів, ефект руйнування був вищим за умов зростання концентрації металу у розчині. Отримані дані свідчать на користь існуючих уявлень щодо більш високої токсичності металів у формі НЧ.

6. Доведено, що біохімічними маркерами ефектів при дії сполук Ag та Al на адаптацію тварин на молекулярному і клітинному рівні є дисбаланс системи антиоксидантного захисту, порушення обміну гормонів та елементного гомеостазу, яке залежало від концентрації металу та їхньої форми. Гостре пероральне введення солей металів сприяло адаптації, яка була вищою за умов впливу сполук Ag і Al, напругою характеризувався вплив солей Mn і Cr. Порівняння дії НЧ металів показало більшу адаптованість до дії НЧ оксидів Al і Ag та нижчу до дії НЧ цитратів Mn і Cr. Виявлено й статеві відмінності адаптації тварин до дії солей металів. Так, у самців за умов впливу Al адаптація характеризується тренуванням, а у самок – на дію Ag – стадією напруги. Останнє дає підстави стверджувати про більшу чутливість самок до впливу Ag порівняно з самцями.

7. Показано, що аерогенний шлях надходження характерний для Cr, а аліментарний - для Mn (з питною водою) та Al (з питною водою та продуктами харчування). Доведено, що кумуляція в організмі металів сприяє формуванню ендокринної патології на територіях з високим антропогенним навантаженням, або за умов виробничого контакту. Лімітуючим показником шкідливості металів є, зокрема, для Al і Cr підвищення рівня ТТГ, для Mn – рівня вільного T₄. Доведено, що в структурі металів, які формують неканцерогенний ризик здоров'ю, переважає Al (57,6 %), на другому місці – Mn (28,8 %) та третьому – Cr (14,38 %). Виявлено достовірний ризик розвитку ендокринної патології у зварювальників для Al (OR = 0,144, RR = 0.553) та Mn (OR = 3,393, RR = 1.709).

8. Встановлено, що вміст МаЕ та МЕ у біологічних середовищах, обстежених у ряді випадків, відповідав мінімуму їхніх фізіологічних рівнів (для Pb, Zn, Cd, Mg, Se), оптимальним рівням (для Mn, Fe, Cu, Ni, Ca) і максимальним фізіологічним рівням (для As і Al). Обраховано оптимальний

вміст металів у крові який становить: Al – 0,2 мг/л, Ag – 0,02 мг/л, Cr – 0,02 мг/л, Mn – 0,038 мг/л, а у волоссі – Al – 5,20 мкг/г, Ag – 0,03 мкг/г, Cr – 0,80 мкг/г, Mn – 0,45 мкг/г. Прогнозування ступеня тяжкості та перебігу патологічного процесу (як то ендокринна патологія або професійний контакт) можливе при встановленні динамічних кількісних параметрів співвідношень елементів, в інвазивних та неінвазивних діагностичних біосубстратах. Неінвазивні біологічні середовища (слина та волосся) відзеркалюють порушення обміну мікроелементів і можуть використовуватись як додаткові маркери оцінки токсичного впливу металів. Найінформативнішими показниками діагностики порушень ендокринної системи рекомендовано визначати у волоссі та цільній крові вміст K, Mg, Mn, Se, Zn при патології ЩЗ, а вміст Al, Cr, Zn, Mn при – ПЗ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Результати дослідження дозволяють рекомендувати наступне:

З метою покращення гігієнічного моніторингу металів у повітрі робочої зони працюючих, рекомендується застосовувати відбір проб повітря у водні середовища, що дасть змогу більш ефективно оцінити хімічний стан повітря робочої зони.

Доцільним є проведення подальших поглиблених досліджень з метою розробки питань гігієнічного регламентування вмісту нанорозмірних речовин у повітрі робочої зони, підвищення рівня інформованості осіб, які мають професійний контакт з техногенними НЧ металів та створення комплексної політики профілактики, що охоплюватиме технологію виробництва/виробничого процесу, умови праці та вплив на навколишнє середовище.

З метою удосконалення діагностики мікроелементозів, що пов'язані з порушенням роботи ендокринної системи рекомендується застосувати комплексний підхід, а саме визначення елементів у декількох біологічних середовищах (інвазивних та неінвазивних - цільна кров та волосся, сироватка та слина, цільна кров, нігті). За умов порушення роботи ЩЗ рекомендовано визначати у волоссі та цільній крові K, Mg, Mn, Se, Zn, а за умов патології ПЗ – Al, Cr, Zn, Mn.

З урахуванням проведеної оцінки ефектів дії металів на процеси адаптації доцільно враховувати обґрунтовані оптимальні рівні вмісту металів Al, Cr, Ag, Mn у біологічних середовищах з урахуванням екологічного стану місцевості проживання людини, що дозволить розширити критерії ранньої клінічної діагностики працюючих у шкідливих умовах.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Монографії:

1. Основные показатели физиологической нормы у человека (руководство для токсикологов). И. М. Трахтенберг, В. А. Тычинин, Р. Е. Сова, М. Н. Коршун, И. П. Лубянова, С. А. Вознесенский, В. Ф. Шилина, И. М. Андрусишина и др. Киев : ИД «Авиценна», 2001. 372 с.
2. Нарис 6. Вікові відмінності вмісту деяких хімічних елементів в організмі людини та експериментальних тварин. Розділ 6.1. Есенційні та токсичні елементи в організмі людини. Розділ 6.2. Особливості вікової зміни вмісту важких металів і мікроелементів в органах експериментальних тварин. І. М. Андрусишина. Нариси вікової токсикології; за ред. І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2005. 256 с.
3. Нариси з токсикології важких металів. Випуск I – Свинець; за ред. І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2016. 108 с.
4. Нариси з токсикології важких металів. Випуск III – Кадмій; за ред. І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2017. 72 с.
5. Нариси з токсикології важких металів. Випуск V – Залізо; за ред. І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2017. 88 с.
6. Нариси з токсикології важких металів. Випуск IV – Марганець, Хром; за ред. І. М. Трахтенберга. Київ : ВД «Авіцена», 2018. 88 с.
7. Глава II. Наиболее распространенные химические загрязнители питьевой воды в Украине и их влияние на здоровье человека. И. Н. Андрусишина. Современная децентрализованная водоподготовка. Часть 1. Актуальные водные проблемы; под ред. Т. Е. Митченко. Київ : ГО ВВТ «WaterNet», 2018. С. 19–27.
8. Опасен ли свинец в воде? Научно-популярное издание. И. Н. Андрусишина, И. А. Голуб, З. В. Малецкий, И. П. Лубянова. Київ : ГО ВВТ «WaterNet», 2016. 28 с.
9. Андрусишина І. М. Алюміній у питній воді і здоров'я людини. Київ : ГО ВВТ «WaterNet», 2018. 38 с.
10. Андрусишина І. М., Голуб І. О., Лампека О. Г. Марганець у воді – небезпечний політанти. Київ : ГО ВВТ «WaterNet», 2018. 38 с.

Статті в наукових фахових виданнях перелік яких затверджений МОН України:

1. Влияние соединений тяжелых металлов из окружающей среды на состояние иммунной системы у механизаторов сельского хозяйства. В. А. Стежка, Н. М. Дмитруха, Т. Н. Покровская, Л. Г. Александрова, **И. Н. Андрусишина**, И. А. Дудко. *Довкілля та здоров'я*. 2002. № 1. С. 6–12. (Авторка самостійно провела аналітичні дослідження. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

2. **Андрусишина И. Н.**, Лампека Е. Г., Голуб И. А. К вопросу о нефротоксичности свинца, кадмия и ртути у животных (экспериментальные данные). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2006. № 2 (4). С. 55–58. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, провела статистичну обробку даних, брала участь у підготовці статті до друку).

3. Вікові особливості накопичення свинцю та марганцю в серцево-судинній системі. І. М. Трахтенберг, **І. М. Андрусишина**, О. Г. Лампека, Н. М. Дмитруха, І. І. Яніцький. *Современные проблемы токсикологии*. 2007. № 3. С. 22–26. (Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз отриманих результатів, виконала бібліографічний пошук, підготувала матеріал до друку).

4. **Андрусишина І. М.** Гігієнічна оцінка вмісту перхлорату та іонів металів у воді різного використання деяких регіонів України. *Довкілля та здоров'я*. 2008. В. 45, № 2. С. 52–56. (Авторка самостійно провела аналітичні дослідження. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

5. **Андрусишина І. М.**, Лампека О. Г., Голуб І. О. Порівняльна оцінка спектральних методів визначення макро- та мікроелементів у біосередовищах людини. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2009. № 4 (18). С. 75–83. (Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

6. **Андрусишина И. Н.** Определение форм кальция и магния в сыворотке крови и слюне методом ААС и их диагностическое значение в клинике. *Актуальные вопросы транспортной медицины*. 2009. № 2 (16). С. 107–115. (Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

7. Підходи до оцінки вмісту часток нанодіапазону в повітрі робочої зони. Т. К. Кучерук, В. Ф. Демченко, **І. М. Андрусишина**, О. В. Демецька, Н. А. Сальникова, О. Г. Лампека, І. О. Голуб, В. О. Мовчан, В. Г. Каплуненко, М. В. Косінов. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2010. № 1 (21). С. 36–42. (Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

8. **Андрусишина І. М.**, Лампека О. Г., Голуб І. О. Застосування методу АЕС-ІЗП у визначенні хімічних елементів у водах м. Києва та області. *Довкілля та здоров'я*. 2010. № 2, Т. 53. С. 32–38. (Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

9. **Андрусишина І. М.**, Голуб І. О. Перхлорати та щитоподібна залоза: відоме та невирішені проблеми (огляд літератури та власні дані). *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2010. № 4, Т. 22. С. 92–101. (Дисертантка виконала аналіз даних джерел вітчизняної та закордонної літератури, підготувала статтю до друку).

10. **Андрусишина И. Н.** Опыт применения спектральных методов в исследованиях на культуре клеток *in vitro*. *Актуальные проблемы*

транспортной медицины. 2011. № 3 (25). С. 143–149. (Дисертантка самостійно виконала аналітичні дослідження, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

11. Структура, свойства и токсичность наночастиц оксидов серебра и меди. **И. Н. Андрусишина**, И. А. Голуб, Г. Г. Дидикин, С. Е. Литвин, Т. Ю. Громовой, В. Ф. Горчев, В. А. Мовчан. *Биотехнология*. 2011. № 6. С. 51–59. (Авторка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

12. Тимченко М. Д., **Андрусишина І. М.**, Мельников О. Ф. Клітинні фактори імунітету в рото-глотковому секреті та концентрація мікроелементів крові при експериментальному хронічному риніті. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2011. № 2. С. 22–25. (Авторка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані).

13. Дослідження впливу біологічно активних елементів навколишнього середовища на розвиток дифузного зоба у дітей Чернігівської області. О. І. Осадців, Г. Н. Василькова, В. І. Кравченко, **І. М. Андрусишина**. *Ендокринологія*. 2012. № 17 (2). С. 7–15. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

14. Спектральные методы в оценке физико-химических свойств коллоидных растворов наночастиц металлов. **И. Н. Андрусишина**, В. Ф. Горчев, Т. Ю. Громовой, Ю. А. Курапов. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2014. № 3 (37). С. 121–132. (Авторка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у модельних розчинах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

15. Оцінка потенційного ризику при хімічному синтезі нарочастинок сульфїду кадмію. О. В. Демецька, Т. В. Козицька, **І. М. Андрусишина**, В. О. Мовчан, Т. Ю. Ткаченко, Г. Я. Гроздюк. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2014. № 4 (41). С. 51–55. (Авторка брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

16. Мокляк Є. В., Важнича О. М., **Андрусишина І. М.** Вплив композитних наночастинок магнетиту на вміст заліза в органах та плазмі крові щурів за умов гострої крововтрати. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6 (41). С. 51–58. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані).

17. **Андрусишина І. Н.** Информативная значимость определения микроэлементов в биологических средах пациентов с патологией щитовидной железы. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015. № 4. С. 42–52.

18. **Андрусишина І. М.**, Голуб І. О., Лампека О. Г. До проблеми обґрунтування оптимальних рівнів умісту важких металів у біологічних середовищах людини. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2015. № 3 (44). С. 48–56. (Авторка виконала аналітичні дослідження з визначення

вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

19. **Андрусишина І. Н.** Информативная значимость определения микроэлементов в биологических средах пациентов с эндокринной патологией. *Scientific Journal «Science Rise»*. 2015. № 7/4 (12). С. 5–10.

20. **Андрусишина І. Н.** Информативная значимость определения микроэлементов в биологических средах пациентов с патологией щитовидной железы. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2015. № 4. С. 42–52.

21. **Андрусишина І. Н.** Особенности влияния наночастиц оксидов серебра и алюминия на щитовидную железу крыс. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2016. № 2. С. 49–55.

22. Верголяс М. Р., Дмитруха Н. М., **Андрусишина І. М.** Особливості впливу питної води з різних джерел водопостачання на організм щурів Вістар. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2016. № 2. С. 80–86. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

23. Кравченко В. І., Лузанчук І. А., **Андрусишина І. М.** Дослідження макро- та мікроелементного забезпечення у мешканців північного регіону України. *Актуальные вопросы транспортной медицины*. 2017. № 1 (47). С. 95–101. (Авторка самостійно виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах тварин, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

24. Накопичення заліза в печінці та зміни біохімічних показників сироватки крові щурів за введення колоїдних розчинів Fe_2O_3 з різними розмірами частинок. Л. В. Бакало, Н. М. Дмитруха, **І. М. Андрусишина**, І. П. Лубянова, Л. А. Клименко. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2017. № 3. С. 48–55. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані).

25. Гігієнічні умови праці працівників стоматологічної служби в умовах застосування сучасних медичних технологій. Ю. І. Кундієв, Д. В. Варивончик, К. Д. Копач, П. С. Безвербний, О. В. Демецька, О. І. Соловійов, **І. М. Андрусишина**, В. Є. Мошковський, О. М. Еджибія. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2017. № 4 (53). С. 3–11. (Авторка брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

26. Рязанов А. В., **Андрусишина І. М.**, Демецька О. В. Методологічні аспекти оцінки емісії нанорозмірних фракцій твердої складової зварювальних аерозолів, що утворюються при зварюванні покритими електродами. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2018. № 1 (54). С. 32–37. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у атмосферному повітрі, провела математичний аналіз отриманих даних).

27. Закономірності емісії зважених у повітрі частинок на основних етапах експериментальної моделі рекуперації свинцю. С. П. Луговський,

О. В. Демецька, М. М. Діденко, Н. А. Мельник, В. О. Мовчан, **І. М. Андрусишина**, М. А. Скорик. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2018. № 3 (56). С. 55–63. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у атмосферному повітрі, провела математичний аналіз отриманих даних)

28. Розробка комплексу гігієнічних заходів попередження шкідливого впливу нано- та дрібнодисперсних аерозолів на працівників стоматологічної служби Д. В. Варивончик, К. Д. Копач, О. В. Демецька, **І. М. Андрусишина**, В. О. Мовчан, П. С. Безвербний, О. М. Еджибія. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2018. № 3 (56). С. 34–42. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у атмосферному повітрі, провела математичний аналіз отриманих даних).

29. Патент на корисну модель № 72951 (10.09.2012) Спосіб визначення наночастинок у повітрі робочої зони. Мовчан В. А., Сальнікова Н. А., Андрусишина І. М., Демецька О. В., Леоненко О. Б. Україна, Київ, 2012. 4 с.

30. Патент на корисну модель № 95555 (25.12.2014) Спосіб одержання наночастинок оксиду срібла з антимікробними властивостями. Важнича Е. М., Лобань Г. А., Ганчо О. В., Курапов Ю. А., Андрусишина І. М., Джабер В. К., Скрипник М. В. Україна, Київ, 2014. 6 с.

Статті в інших фахових виданнях України, рекомендованих МОН України:

1. Опыт биомониторинга профессиональной экспозиции тяжелых металлов - свинца и кадмия. В. Ф. Демченко, Л. Г. Александрова, **И. Н. Андрусишина**, Е. Г. Лампека, И. А. Голуб. *Сборник Гигиена труда*, 2001. Вып. 32. С. 230–236. (Авторка самостійно провела аналітичні дослідження. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

2. Басанец А. В., Опанасенко Н. С., **Андрусишина И. Н.** Концентрация микроэлементов и электролитов в экссудате и сыворотке крови в дифференциальной диагностике злокачественных плевритов. *Український пульмонологический журнал*. 2002. № 3. С. 14–16. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, провела статистичну обробку даних, брала участь у підготовці статті до друку).

3. Особенности метаболизма железа при воздействии свинца в условиях производства. И. П. Лубянова, О. М. Михайлик, Н. А. Дудченко, **И. Н. Андрусишина**, Е. Г. Лампека *Сборник Гигиена труда*. 2003. Вып. 34. С. 706–725. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

4. Остроухова В. А., **Андрусишина И. Н.** Опыт исследования биохимических показателей в эксперименте при воздействии потенциально токсичных химических веществ. *Сборник Гигиена труда*. 2003. Вып. 34. С.

348–354. *(Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).*

5. **Андрусишина І. Н.**, Лампека Е. Г., Голуб І. А. Микроэлементный статус некоторых биосред крыс в условиях воздействия свинцом и кверцетином в динамике подострого эксперимента. *Сборник Гигиена труда*. 2004. Вып. 35. С. 227–242. *(Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).*

6. Роль комплексу мікроелементів у підвищенні ефективності променевої терапії злоякісних пухлин (експериментальне дослідження). Л. М. Барановська, Ю. Я. Гриневиц, **І. М. Андрусишина**, В. С. Іванкова. *Променева діагностика, променева терапія*. 2006. № 2. С. 83–89. *(Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані).*

7. Соломенчук Т. М., Антощук Н. Л., **Андрусишина І. М.** Мікроелементи як етіологічні стимули професійних та екологічних захворювань. *Галицький лікарський вісник*. 2009. № 4, Т. 16. С. 34–38 *(Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).*

8. **Андрусишина І. М.**, Лампека О. Г., Голуб І. О. Порівняльний аналіз застосування методів ААС та АЕС-ІЗП при визначенні хімічних елементів у воді різного призначення. *Вода і водоочисні технології. Науково-технічні вісті*. 2010. № 1 (1). С. 53–59. *(Авторка самостійно виконано аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах тварин, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).*

9. Адсорбционные свойства наноструктурного оксида алюминия, получаемого физическим методом. Л. А. Крушинская, Я. А. Стельмах, **І. Н. Андрусишина**, И. А. Голуб, В. Ф. Горчев. *Вода і водоочисні технології. Науково-технічні вісті*. 2011. № 3 (5). С. 4–15. *(Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у модельних середовищах, провела математичний аналіз отриманих даних).*

10. **Андрусишина І. Н.** О минеральном составе питьевых вод и здоровье человека: «живая» или «мертвая» вода. *Вода и водоочистные технологии*. 2014. № 4 (74). С. 22–30.

11. **Андрусишина І. М.**, Голуб І. О., Лампека О. Г. Еколого-гігієнічна оцінка навантаження довкілля важкими металами в системі сніг-вода-грунт. *Екологія та природокористування*. 2015. № 2 (18). С. 66–75. *(Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).*

12. **Андрусишина І. М.** Вплив мінерального складу питної води на стан здоров'я населення (огляд літератури). *Вода та водоочисні технології*. 2015. № 1 (16). С. 22–31.

13. Особенности получения и стабильность во времени жидких дисперсных систем на основе наночастиц оксидов серебра и железа. **И. Н. Андрусишина**, Ю. А. Курапов, С. Е. Литвин, В. Ф. Горчев, Е. М. Важничая, Е. В. Мокляк. *Наноструктурное материаловедение*. 2013. № 2. С. 12–20. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

14. Физико-химические свойства жидких дисперсных систем на основе наночастиц серебра с полимерным ядром. В. Ф. Горчев, А. Ю. Чунихин, Г. Г. Дидикин, С. Е. Литвин, **И. Н. Андрусишина**, И. С. Ковинский, С. М. Романенко. *Хімія, фізика та технологія поверхні*. 2013. № 4, Т. 4. С. 397–405. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

15. **Андрусишина І. М.**, Лампека О. Г., Голуб І. О. Мікроелементози в Україні (до проблеми використання спектральних методів для оцінки екологічно та професійно обумовлених порушень мінерального обміну у людини). *Науковий журнал МОЗ України*. 2013. № 3 (4). С. 136–146. (Авторка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у модельних розчинах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

16. **Андрусишина І. Н.**, Голуб І. А., Лампека Е. Г. Опыт использования стандартных образцов сыворотки крови человека для межлабораторного контроля качества результатов элементного анализа. *Метрологія, інформаційно-вимірювальні технології та системи*. 2016. Вип. 6 (143). С. 17–19. (Дисертантка самостійно виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах тварин, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

17. Демецька О. В., **Андрусишина І. М.**, Копач К. Д. Оцінка емісії наночастинок у повітря робочої зони при використанні сучасних стоматологічних матеріалів. *Медичний форум*. 2016. № 8 (08). С. 64–67. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

18. **Андрусишина І. Н.**, Голуб І. А., Малецький З. В. Свинець в питьєвой воде. *Вода і водоочисні технології. Науково-технічні вісті*. 2016. № 2 (19). С. 40–49. (Авторка виконала аналітичні дослідження даних літератури, підготувала статтю до друку).

19. Куріння сигарет як ініціальний стимул пошкодження інтими артерій. Д. Д. Зербіно, О. М. Колінковський, Д. І. Беш, **І. М. Андрусишина**. *Український кардіологічний журнал*. 2016. № 3. С. 232–233. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах та атмосферному повітрі, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

20. Свинець у біологічних середовищах різних груп населення України як еколого-гігієнічна проблема. І. М. Трахтенберг, **І. М. Андрусишина**,

Н. М. Дмитруха та ін. *Наука і практика*. 2016. № 1–2 (7–8). С. 16–25. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

21. **Андрусишина І. М.** Ендокринна дисфункція за умов впливу наночастинок срібла та алюмінію (експериментальне дослідження). *Інтегративна антропологія*. 2017. № 1 (29). С. 77–78.

22. Порухення макро- та мікроелементного забезпечення хворих на вузлову патологію щитоподібної залози з регіонів, постраждалих після Чорнобильської аварії. В. І. Кравченко, І. А. Лузанчук, **І. М. Андрусишина**, О. М. Голінько, І. О. Голуб. *Международный эндокринологический журнал*. 2017. Т. 13, № 6. С. 8–16. (Авторка самостійно виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах тварин, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

23. Нанорозмірні фракції твердої складової зварювальних аерозолів, що утворюються під час зварювання покритими електродами зі зниженим вмістом хрому (VI). А. Демецька, Т. Ткаченко, А. Лук'яненко, Ю. Полукаров, **І. Андрусишина** *Технічні науки та технології*. 2017. № 1 (7). С. 79–84. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

24. Метали як ендокринні дизраптори (експериментальне дослідження). **І. М. Андрусишина**, І. О. Голуб, М. М. Діденко, Л. І. Полякова, Д. П. Кусков. Бюлетень «XVI Читання ім. В.В. Подвысоцкого». 2017. Т. 1. С. 35–38. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

25. Электронно-лучевая технология получения конденсатов Ag-NaCl и физико-химические свойства коллоидной системы на их основе. Г. Г. Дидикин, **И. Н. Андрусишина**, С. Е. Литвин, Л. А. Крушинская, В. В. Грабин. *Современная электрометаллургия*. 2017. № 1 (126). С. 22–28. (Авторка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у модельних водних середовищах, проаналізувала статистичні дані, брала участь у підготовці статті до друку).

26. **Андрусишина И.** Распространенные примеси в питьевой воде Украины и их влияние на здоровье человека. *Вода и водоочисные технологии*. 2018. № 3 (89) С. 4–8.

27. Effect of lactoferrin on levels of essential elements in animals with sensitive and resistant walker-256 carcinoasrcoma. V. Chekhun, Yu. Lozovskaya, **I. Andrusyshyna**, N. Lukyanova, I. Todor. *Experimental oncology*. 2018. № 40. P. 154–176. (Авторка самостійно виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах тварин, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

28. Study of macro- and microelement status in patients with nodular goiter residing in Kyiv region. V. I. Kravchenko, I. A. Luzanchuk, I. M. Andrusyshyna,

М. О. Polumbrik. *Galician medical journal*. 2018 V. 5, Issue 2. P. 23–27. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах людини, проаналізувала статистичні дані, брала участь у оформленні статті до друку).

Статті в інших наукових виданнях:

1. Особенности возрастных реакций нейтрофилов периферической крови крыс при воздействии низких доз соединений ртути, свинца и марганца. Л. М. Краснокутская, В. А. Стежка, Л. А. Легкоступ, **И. Н. Андрусишина**, Е. Г. Лампека. *Современные проблемы токсикологии*. 2004. № 2. С. 20–26. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, провела статистичну обробку даних, брала участь у підготовці статті до друку).

2. Дмитруха Н. М., Короленко Т. К., **Андрусишина І. М.** Стан імунної системи у працюючих, експонованих свинцем. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2006. № 2. С. 31–37. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, провела статистичну обробку даних, брала участь у підготовці статті до друку).

3. Кундиев Ю. И., Тронько Н. Д., **Андрусишина И. Н.** Перхлораты как возможный фактор риска для здоровья человека. *Эндокринология*. 2006. Т. 12, № 2. С. 236–248. (Дисертантка проаналізувала дані джерел вітчизняної та закордонної літератури, підготувала статтю до друку).

4. **Андрусишина И. Н.** Наночастицы металлов: способы получения, физико-химические свойства, методы исследования и оценка токсичности (обзор). *Современные проблемы токсикологии*. 2011. № 3 (53). С. 5–14. (Дисертантка проаналізувала дані джерел вітчизняної та закордонної літератури, підготувала статтю до друку).

5. **Андрусишина І. М.**, Голуб І. О., Петрученко Н. В. Зміни елементного статусу дітей з хронічним тонзилітом та можливість корекції комплексом мікроелементів. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Т. 15, № 1. С. 15–19. (Авторка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

6. Особливості застосування неінвазивних біологічних субстратів у біомоніторингу експозиції важкими металами на виробництві. В. Ф. Демченко, І. П. Лубянова, **І. М. Андрусишина**, І. О. Голуб, О. Г. Лампека, О. В. Єрмакова. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2012. № 4. С. 29–35. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

7. Аналіз потенційних ризиків при використанні нанотехнологій на робочих місцях з обслуговування електронно-променевої установки UE-202. О. В. Демецька, Т. Ю. Ткаченко, В. О. Мовчан, **І. М. Андрусишина**, Ю. Е. Рудой, В. І. Васильєв. *Український журнал з проблем медицини праці*.

2013. № 2 (35). С. 44–49. (Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

8. Демецька О. В., **Андрусихина І. М.**, Ткаченко Т. Ю. Порівняльна характеристика рівнів ризику для осіб, які мають професійний контакт з професійними наночастинками. *Український журнал з проблем медицини праці*. 2013. № 4 (37). С. 47–53. (Брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

9. Хімічні елементи у сніговому покриві деяких районів м. Києва. В. Ф. Демченко, **І. М. Андрусихина**, І. О. Голуб, О. Г. Лампека *Довкілля та здоров'я*. 2015. № 2. С. 54–58. (Авторка брала участь у проведенні аналітичних досліджень. Особисто провела обробку та аналіз результатів, підготувала матеріал до друку).

Статті в наукових фахових виданнях інших держав:

1. Effect of lead and guercetin administration on magnesium exchange in tissue of experimental rats. **I. Andrusishina**, V. Stezhka, E. Lampeka, I. Holub *Journal of elementology*. 2004. V. 4, T. 9. P. 543–549. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

2. **Andrusishina I. M.** Diagnostic values forms calcium and magnesium forms determined in human serum blood and saliva. *Journal of Elementology*. 2010. № 3 (15). P. 425–433. (Авторка самостійно виконано аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах тварин, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

3. Спектральные методы оценки содержания макро- и микроэлементов в биологических средах в норме. **И. Н. Андрусихина**, Е. Г. Лампека, И. А. Голуб, О. В. Страуб, О. В. Ермакова. *Микроэлементы в медицине*. 2011. Т. 12, Вып. 3–4. С. 35–43. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

4. **Andrusishina I.**, Gromovoy T. Yu., Gorchev V. F. Peculiarities of influence nanoparticulates of metals oxides on a peptide hormones in the model conditions. *Science and Genesis*. 2015. № 1. P. 53–56. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у біологічних середовищах, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

5. Физиолого-гигиеническая оценка условий труда оператора при синтезе нанокристаллического порошка дисилицида хрома методом высокоэнергетической механоактивации. А. П. Яворовский, Н. В. Солоха, А. В. Демецкая, **И. Н. Андрусихина**. *Проблемы здоровья и экологии*. 2017. № 2 (17). С. 89–95. (Дисертантка виконала аналітичні дослідження з визначення вмісту металів у повітрі робочої зони, проаналізувала статистичні дані, підготувала статтю до друку).

АНОТАЦІЯ

Андрусишина І. М. Гігієнічна оцінка впливу металів на ендокринну систему як техногенних факторів малої інтенсивності. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.02.01 – Гігієна та професійна патологія. – Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України», Київ, 2020

Дисертація присвячена актуальній проблемі профілактичної медицини, яка стосується комплексної гігієнічної та екологічної оцінки особливостей дії металів на ендокринну систему працюючих та населення, вивченню процесів адаптації організму на молекулярному, клітинному та системному рівнях та обґрунтуванню оптимальних рівнів вмісту металів (Ag, Al, Cr, Mn) у біологічних середовищах, удосконаленню методичних підходів до патогенезу, діагностики та оцінки ризику.

Виявлено закономірності формування оптимальних рівнів вмісту металів у біологічних середовищах організму людини; встановлено пріоритетні маркери експозиції та гігієнічні детермінанти ендокринного здоров'я людини в умовах мультифакторного техногенного забруднення довкілля; обґрунтовано диференційований підхід для проведення ранньої клінічної діагностики порушень ендокринної системи працюючих з урахуванням територіальних, статевих-вікових, фізіологічних і патологічних особливостей організму, ступеня порушень мікроелементного статусу.

Ключові слова: метали, гігієнічна оцінка умов праці працюючих, біологічні середовища, референтні значення, адаптація, ендокринна система, професійний ризик

АННОТАЦИЯ

Андрусишина И. М. Гигиеническая оценка влияния металлов на эндокринную систему как техногенных факторов малой интенсивности. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 14.02.01 – Гигиена и профессиональная патология. – Государственное учреждение «Институт медицины труда имени Ю. И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», Киев, 2020

Диссертация посвящена актуальной проблеме профилактической медицины, касается комплексной гигиенической и экологической оценки особенностей действия металлов на эндокринную систему работающих и население, изучению процессов адаптации организма на молекулярном, клеточном и системном уровнях и обоснованию оптимальных уровней содержания металлов (Ag, Al, Cr, Mn) в биологических средах,

совершенствованию методических подходов патогенеза, диагностики и оценки риска.

Выявлены закономерности формирования оптимальных уровней содержания металлов в биологических средах организма; установлены приоритетные маркеры экспозиции и гигиенические детерминанты эндокринного здоровья человека в условиях мультифакторного техногенного загрязнения окружающей среды; обоснован дифференцированный подход для проведения ранней клинической диагностики нарушений эндокринной системы работающих с учетом территориальных, поло-возрастных, физиологических и патологических особенностей организма, вида и степени нарушений микроэлементного статуса.

Ключевые слова: металлы, гигиеническая оценка условий труда работающих, биологические среды, референтные значения, адаптация, эндокринная система, профессиональный риск

SUMMARY

I. M. Andrusyshyna. The hygienic evaluation of the impact of metals on the endocrine system as low-dose anthropogenic factors. – The manuscript.

Thesis for Doctor of Biological Science degree in Specialization 14.02.01 – Hygiene and Occupational Pathology. – Governmental Institution «Yu. I. Kundiiev Institute for Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv 2020

The thesis is devoted to the topical issue in the area of occupational medicine concerning the complex hygienic and environmental assessment of specific characteristics of metal impact on the endocrine system in workers and general population, examination of adaptation processes at molecular, cellular and system levels as well as the justification of optimal metal levels (Ag, Al, Cr, Mn) in biological media, and the improvement of methodological approaches to pathogenesis, diagnostics and assessment of risk.

The obtained results allowed to justify metal concentrations in biological media for Ag, Al, Mn and Cr exposure which met the acceptable level of the health risk according to criteria of endocrine functional changes. It was established that the content of microelements in biological media examined in a number of cases corresponded to their minimum physiological levels (Pb, Zn, Cd, Mg, Se), optimal levels (Mn, Fe, Cu, Ni, Ca) and maximum physiological levels (As and Al). Optimal blood levels are 0.2 mg/l (Al), 0.02 mg/l (Ag), 0.02 mg/l (Cr) and 0.038 mg/l (Mn); optimal hair are 5.2 mkg/g (Al), 0.03 mkg/g (Ag), 0.80 mkg/g (Cr) and 0.45 mkg/g (Mn) and when they are exceeded, the surrounding environment is considered to be an increased risk environment in the context of exposition to these metals.

The conducted research allowed to expand the methodological approaches to complex hygienic and environmental assessment of metal effect on the development of endocrine pathology; the methodological approaches were expanded concerning methods and means for diagnostics and prognosis of disturbance in microelemental

status, evaluation of endocrine capacity in general population and workers using the set of invasive and non-invasive analytical procedures (multi-element analysis of hair, nails, blood serum, whole blood, urine, saliva); optimal levels of these metals in human biological media were justified and evaluation of environment-associated risk of endocrine disorders in man was performed; the method for biological monitoring of metals was introduced into clinical and sanitary and hygienic practice.

Thus, in the thesis, the topical scientific research issue was addressed: the consistent patterns in optimal metal levels in human biological media were determined; the primary markers of exposure and hygienic determinants of healthy human endocrine system in the context of multi-factorial anthropogenic environmental pollution were established; the differential approach to early clinical diagnostics of endocrine disorders in workers taking into account territorial, sex- and age-related, physiological and pathological patient profile, category and severity of microelemental status disturbance was justified.

Key words: metals, hygienic evaluation of working, biological media, reference values, adaptation, endocrine system, occupational risk

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ

АТ	– автоімунний тиреоїдит
АТФ	– аденозинтрифосфат
вільний T ₄	– вільний тироксин
ГДК	– гранично допустима концентрація
МаЕ	– макроелементи
МЕ	– мікроелементи
МК	– мікрочастинки
МТ	– металтіонеїн
НЧ	– наночастинки
ПЗ	– підшлункова залоза
ПЩП	– паращитоподібна залоза
СНД	– сумарне добове надходження
ТТГ	– тиреотропний гормон
ХЕ	– хімічні елементи
ЦП	– церулоплазмін
ЩЗ	– щитоподібна залоза