ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (2), 110–115

УДК [504.54:613.6:546.3]:616.4 https://doi.org/10.33573/ujoh2021.02.110

НОВІ ПІДХОДИ ДО ОЦІНКИ РИЗИКУ ЕКОЛОГІЧНО ТА ПРОФЕСІЙНО ОБУМОВЛЕНОЇ ПАТОЛОГІЇ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ

Андрусишина І. М., Голуб І. О., Лампека О. Г.

Державна установа «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України», м. Київ

Вступ. У статті відображені сучасні уявлення про методологію оцінки ризику розвитку ендокринної патології за умови експозиції Алюмінію (Al), Аргентуму (Ag), Хрому (Cr), Мангану (Mn). Висвітлені підходи дозволили обґрунтувати референтні рівні вмісту металів у біологічних середовищах дорослого населення та працюючих, які відповідають допустимому рівню ризику для здоров'я за критеріями функціональних змін ендокринної системи.

Мета дослідження – аналіз сучасного стану нормативно-методичної бази біомоніторингу людини, підходів до процедур оцінки результатів дослідження металів у біологічних середовищах осіб з різним функціональним станом (вік, здорові особи та професійні групи).

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні були використані біологічні середовища – цільна кров і волосся волонтерів, осіб зі встановленою патологією та працюючих. Обстежені склали 3 групи: перша – особи, які не мали ознак у відхиленні здоров'я, у другу ввійшли особи з патологією ендокринної системи, у третю – особи, які мали професійний контакт з металами на виробництві (електрозварювальники). У біологічних середовищах обстежуваних (цільна кров і волосся) визначали вміст 4 хімічних елементів (Al, Ag, Mn, Cr) за допомогою методу багатоелементного аналізу – оптико-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП). Виконана статистична обробка отриманих результатів і побудовані РОК-криві, які вказують на ризик розвитку ендокринної патології залежно від рівня вмісту металу в біологічному середовищі.

Висновки. Проведені дослідження дали можливість розширити методичні підходи щодо оцінки ризику формування ендокринної патології. Показано, що ризик неспецифічних ефектів ендокринної системи високий за умов впливу Al і Mn. Це сприяло обґрунтуванню оптимальних рівнів їхнього вмісту в біологічних середовищах людини та проведенні оцінки екологічно обумовленого ризику ендокринних розладів у людини.

Ключові слова: важкі метали, есенційні мікроелементи, біологічні середовища, допустимі рівні, ризик ендокринних захворювань

Вступ

Останніми роками як ефективний інструмент у вирішенні проблеми забруднення навколишнього середовища широке розповсюдження отримала концепція ризику. Методологія оцінки ризику здоров'ю людини від впливу факторів оточуючого середовища є одним з найважливіших інструментів удосконалення всієї системи контролю та забезпечення санітарно-епідеміологічного благополуччя населення. Оцінка ризику здоров'ю традиційно включає виконання чотирьох основних етапів, а саме: ідентифікація небезпеки, оцінка експозиції, оцінка залежності «доза – ефект», характеристика ризику. Концепція оцінки ризику покладена в основу сучасних документів і рекомендацій усіх міжнародних (Програма ООН з захисту навколишнього середовища, ВООЗ) і урядових організацій більшості економічно розвинених країн (США, Канади, Великобританії та ін.) [1, 3]. Методологія оцінки ризику широко використовується для встановлення якості об'єктів довкілля й в Україні [1–4].

В останні десятиліття були запропоновані численні методологічні підходи до проблеми нормування оптимальних значень вмісту важких металів у біологічних середовищах, одним з яких є виконання оцінки стану обстежених з урахуванням регіональних фонових рівнів, регіонально максимально допустимих рівнів навантаження [5–7]. Для оцінки ризиків несприятливих ефектів дії важких металів на здоров'я населення та працюючих розглядається як моніторинг функціональних резервів організму, так і донозологічна діагностика.

Слід зазначити, що питання діагностики на ранніх і доклінічних стадіях професійних захворювань є запорукою своєчасно початого лікування та профілактики. Тому важливим моментом даних досліджень був аналіз сучасного стану нормативно-методичної бази біомоніторингу людини, вивчення

© Колектив авторів, 2021

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (2), 110–115

підходів до процедур оцінки результатів дослідження вмісту металів у біологічних середовищах осіб з різним функціональним станом (вік, здорові особи та професійні групи).

Матеріали та методи дослідження

У дослідженні були використані біологічні середовища – цільна кров і волосся волонтерів, осіб зі встановленою патологією та працюючих. Обстежені волонтери були сформовані в 3 групи: перша – особи, які не мали ознак у відхиленні здоров'я (58 осіб), друга – особи з патологією ендокринної системи (23 особи), третя – особи, які мали професійний контакт із металами на виробництві (електрозварювальними – усього 31 особа). У біологічних середовищах обстежуваних (цільна кров, сироватка крові та волосся) визначали вміст 4 хімічних елементів – Алюмінію (Al), Аргентуму (Ag), Хрому (Cr), Мангану (Mn) – за допомогою методу багатоелементного аналізу – оптико-емісійна спектрометрія з індуктивно зв'язаною плазмою (ОЕС-ІЗП) [5]. Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням пакета програм статистичного аналізу Statistica v.6.1., Microsoft Excel. Побудовані РОК-криві, які вказують на ризик розвитку ендокринної патології залежно від рівня вмісту металу в біологічному середовищі.

Результати дослідження та їх обговорення

У дослідженні надана оцінка елементного статусу організму людини з урахуванням не тільки абсолютних значень концентрацій елементів у волоссі та цільній крові. Для кількісної оцінки рівня вмісту важких металів в організмі, що здатні спричинити розвиток патологічних процесів, використовували комплекс біологічних середовищ людини (кров, волосся), які мають різне діагностичне значення. Аналіз ризику розвитку патології ендокринної системи виконаний за допомогою побудови РОК-кривих. РОК-крива дозволяє з'ясувати при якому рівні металу в біологічному середовищі можна діагностувати ендокринне захворювання щитоподібної залози (ЩЗ) або підшлункової залози (ПЗ) (рис. 1). Під чутливістю розуміють здатність моделі передбачити захворювання, а не його ризик. Під 1-специфічністю – відсоток помилково-позитивних результатів. Чим вище площа під кривою, тим краще її здатність класифікувати пацієнта за рівнем Mn, Cr, Ag, Al.

РОК-криві не мають відношення до обрахунку ризиків, але дають можливість встановити рівень металу, при якому визначається здоров'я обстежених (здорові або хворі на ендокринну патологію). Для Mn AUC = 0,938 [0,865–1,0], p = 0,00. При рівні Mn = 0,125 мг/л у цільній крові крива визначає справжнє захворювання ЩЗ або ПЗ у 95,5 % обстежених і при цьому помилкових тривог виявляється 18,2 %, тобто 18,2 % будуть помилково класифіковані як позитивні. Для Ag у осіб з патологією ЩЗ та ПЗ AUC = 0,90 [0,791–0,998], p = 0,00. При рівні Ag 0,005 мг/л у цільній крові крива визначає справжнє захворювання ЩЗ у 95,74 % обстежених і при цьому помилкових тривог виявляється 19,06 %, тобто 19,06 % будуть помилково класифіковані як позитивні. Для Cr у осіб з патологією ЩЗ та ПЗ AUC = 0,88 [0,778–0,982], p = 0,000. При рівні Cr = 0,30 мг/л у цільній крові крива визначає справжнє захворювання ЩЗ тільки в 89,59 % обстежених і при цьому помилкових тривог виявляється 25,58 %. Для Al у осіб з патологією ЩЗ та ПЗ AUC = 0,423 [0,247– 0,598], p = 0,000. Крива не працює, коли помилок понад 50 %.

Для Ag у зварювальників AUC = 0,946 [0,886–1,0], p = 0,00. При рівні Ag 0,0024 мг/л у цільній крові крива визначає справжнє захворювання ЩЗ у 96,31 % обстежених і при цьому помилкових тривог виявляється 18,36 %, тобто 18,36 % будуть помилково класифіковані як позитивні.

Для Al у зварювальників AUC = 0,852 [0,727–0,98], p = 0,00. При рівні Al 0,59 мг/л у цільній крові крива визначає справжнє захворювання ЩЗ у 86,74 % обстежених і при цьому помилкових тривог виявляється 16,53 %, тобто 16,53 % будуть помилково класифіковані як позитивні.

Розрахований математично за Фішером ризик розвитку ендокринної патології у зварювальників показав, що дія Mn OR = 3,939 [1,178–9,750], RR = 1,709 [1,078–2,570], p = 0,038, а Al OR = 0,1444 [0,046–0,452], RR = 0,533 [0,405–0,763], p = 0,001. Криві 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 %. За умов уже сформованої патології ЩЗ вплив Al OR = 0,062 [0,019–0,205], RR = 0,310 [0,207–0,502], p = 0,001.

Отримані результати дозволили обґрунтувати концентрації металів у біологічних середовищах

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (2), 110–115

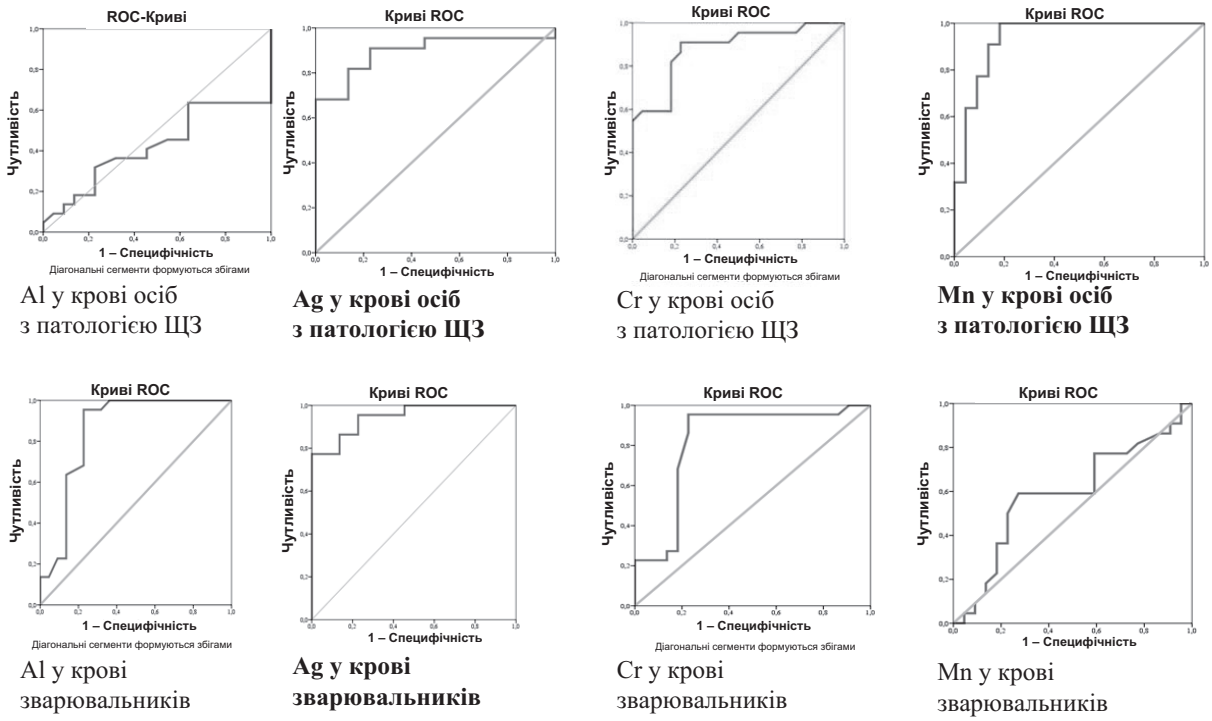

Рис. 1. РОК-криві для осіб з патологією щитоподібної залози (ЩЗ) і підшлункової залози (ПЗ) та зварювальників за вмістом металів у цільній крові

дорослого населення для Ag, Al, Mn, Cr, які відповідають допустимому рівню ризику для здоров'я за критеріями функціональних змін ендокринної системи. Встановлено, що вміст мікроелементів (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 досліджуваних металів у крові становить: Al – 0,2 мг/л, Ag – 0,02 мг/л, Cr – 0,02 мг/л, Mn – 0,038 мг/л, у волоссі становить: Al – 5,20 мкг/г, Ag – 0,03 мкг/г, Cr – 0,80 мкг/г, Mn – 0,45 мкг/г, перевищення яких характеризує довкілля як середовище підвищеного ризику за даними металами (рис. 2).

Таким чином, ризик неспецифічних ефектів ендокринної системи високий за умов надмірного надходження Al та Mn з атмосферним повітрям. Можна припустити, що виробничий вплив цих металів, особливо за умов надходження в організм у наноформі, може бути небезпечним для здоров'я працюючих у шкідливих умовах впливу металів [7–10].

Проведені дослідження дали можливість розширити методичні підходи щодо комплексної гігієнічної та екологічної оцінки впливу металів на формування ендокринної патології, прогнозувати ступінь тяжкості та характер перебігу патологічного процесу (як-от ендокринна патологія або професійний вплив) за умови встановлення динамічних кількісних параметрів вмісту хімічних елементів у біологічних середовищах, 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.

Висновки

1. Криві 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 %. Ризик неспецифічних ефектів ендокринної системи високий за умов впливу підвищеного вмісту Al та Mn. Виявлено достовірний ризик розвитку ендокринної патології у зварювальників для Al (OR = 0,144, RR = 0,553) та Mn (OR = 3,393, RR = 1,709).

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (2), 110–115

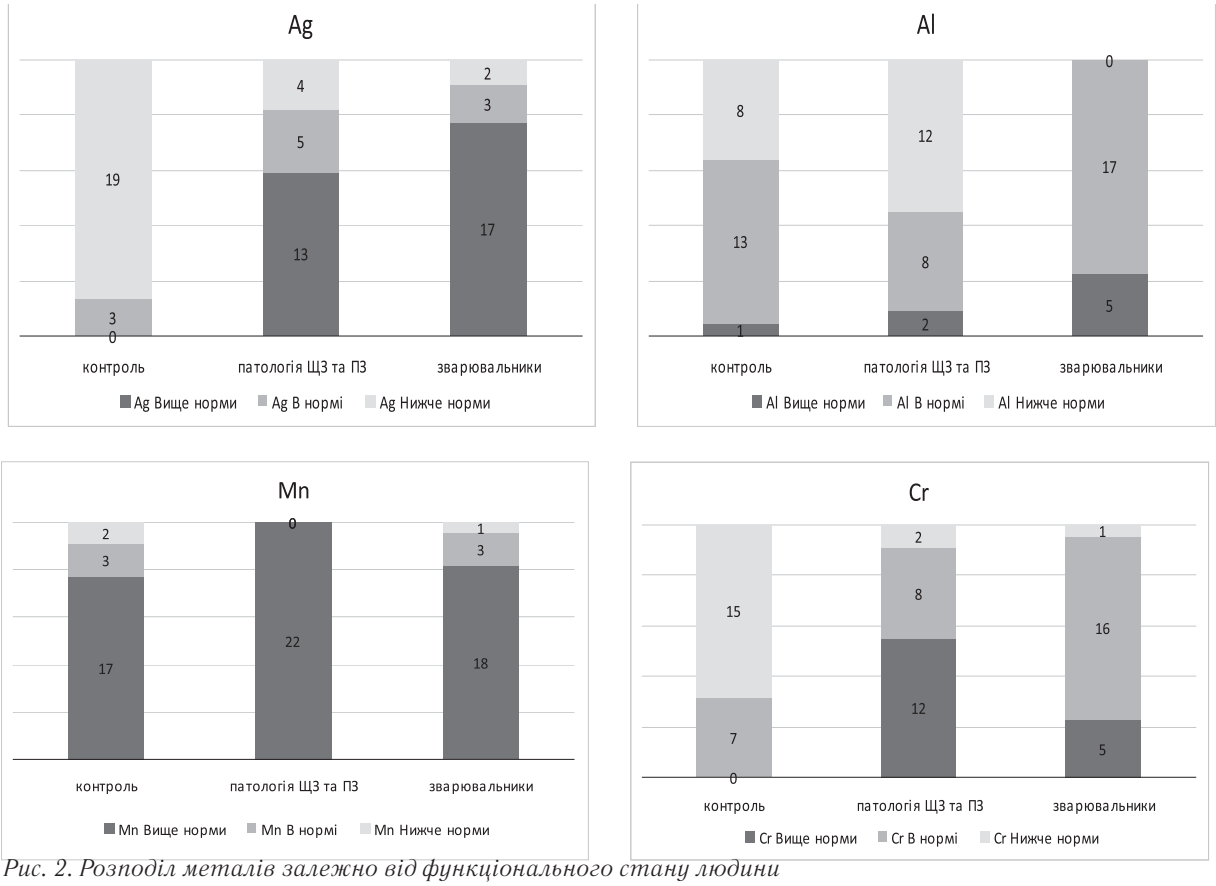

Рис. 2. Розподіл металів залежно від функціонального стану людини

2. Оцінку ризиків несприятливих ефектів дії важких металів на здоров'я населення та працюючих доцільно виконувати за розробленими критеріальними показниками (регіональні фонові рівні, регіональні максимально допустимі рівні навантаження). Обраховано оптимальний вміст металів у крові, які становлять: 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.
3. Прогнозування ступеня тяжкості та перебігу патологічного процесу (як-от ендокринна патологія або професійний контакт) можливе при встановленні динамічних кількісних параметрів співвідношень елементів в інвазивних і неінвазивних діагностичних біосубстратах. Неінвазивні біологічні середовища (слина та волосся) віддзеркалюють порушення обміну мікроелементів і можуть використовуватись як додаткові маркери оцінки їхнього токсичного впливу.

Література

1. Оберлис Д., Харланд Б., Скальный А. Биологическая роль макро- и микроэлементов у человека и животных. Санкт-Петербург : Наука, 2008. 544 с.

2. Швыряев А. А., Меньшиков В. В. Оценка риска воздействия загрязнения атмосферы в исследуемом регионе: учебное пособие для вузов. Москва : Изд-во МГУ, 2004. 124 с.

3. Гигиенические критерии состояния окружающей среды. 155 Биомаркеры и оценка риска. Концепции и принципы. 1996. ВООЗ. 96 с.

4. Методичні рекомендації з оцінки ризику для здоров'я населення від забруднення атмосферного повітря викидами промислових джерел. А. М. Сердюк, О. І. Турос, О. М. Картавцев та ін. Київ, 2005. 38 с.

5. Методичні рекомендації (111) 72.14/133.14 «Оцінка порушень мінерального обміну у професійних контингентів за допомогою методу атомно-емісійної спектрометрії з індуктивно зв'язаною плазмою». І. М. Андрусишина, О. Г. Лампека, І. О. Голуб та ін. Київ : ВД «Авіцена», 2014. 60 с.

6. 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.

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (2), 110–115

7. Особливості застосування неінвазивних біологічних субстратів у біомоніторингу експозиції важкими металами на виробництві. В. Ф. Демченко, І. П. Лубянова, І. М. Андрусишина та ін. *Український журнал з проблем медицини праці.* 2012. № 4. С. 29–35. https://doi.org/10.33573/ujoh2012.04.029.

8. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. M. Jaishankar, T. Tseten, N. Anbalagan et al. *Interdiscip Toxicol.* 2014. № 7 (2). P. 60–72. https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009.

9. Trace elements status in multinodular goiter. B. Giray, J. Arnaud, I. Sayek et al. *J. Trace Elem Med Biol.* 2010. V. 24 (2). P. 106–110. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.11.003.

10. Reference values for trace essential elements in the whole blood and serum samples of the adult Serbian population: significance of selenium deficiency. A. Stojsavljević, J. Jagodić, L. Vujotić et al. *Environ Sci Pollut Res Int.* 2020. V. 27 (2) P. 1397–1405. https://doi.org/10.1007/s11356-019-06936-8.

Андрусишина И. Н., Голуб И. А., Лампека Е. Г.

НОВЫЕ ПОДХОДЫ К ОЦЕНКЕ РИСКА ЭКОЛОГИЧЕСКИ И ПРОФЕССИОНАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ПАТОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

Государственное учреждение «Институт медицины труда имени Ю. И. Кундиева Национальной академии медицинских наук Украины», г. Киев

Вступление. В статье отображены современные представления о методологии оценки риска развития эндокринной патологии в условиях экспозиции Алюминия (Al), Серебра (Ag), Хрома (Cr), Марганца (Mn). Представленные подходы позволили обосновать референтные уровни содержания металлов в биологических средах человека, которые соответствуют допустимому уровню риска для здоровья за критериями функциональных изменений эндокринной системы.

Цель исследования – анализ современного состояния нормативно-методической базы биомониторинга человека, подходов к процедуре оценки результатов исследования металлов в биологических средах лиц с разным функциональным состоянием (возраст, здоровые люди и профессиональные группы).

Материалы и методы исследования. В исследовании были использованы биологические среды – цельная кровь и волосы волонтеров, лиц с эндокринной патологией и работающих. Обследованные состояли в 3 группах: первая – лица, которые не имели отклонений здоровья, вторая – лица с диагнозом эндокринная патология, третья – лица, которые имели профессиональный контакт с металлами на производстве (электросварщики). В биологических средах обследуемых (цельная кровь и волосы) определяли содержание 4 химических элементов (Al, Ag, Mn, Cr) с помощью метода многоэлементного анализа – оптико-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ОЭС-ИСП). Выполнена статистическая обработка полученных результатов и построены РОК-кривые, указывающие на риск развития эндокринной патологии в зависимости от уровня содержания металла в биологической среде.

Выводы. Проведенные исследования позволили расширить методические подходы к оценке риска формирования эндокринной патологии. Показано, что риск неспецифических эффектов эндокринной системы высокий в условиях воздействия Al и Mn. Это способствовало обоснованию оптимальных уровней их содержания в биологических средах человека и проведению оценки экологически обусловленного риска эндокринных расстройств у человека.

Ключевые слова: тяжелые металлы, эссенциальные микроэлементы, биологические среды, допустимые уровни, риск эндокринных заболеваний

Andrusyshyna I. M., Golub I. O., Lampeka O. G.

USE OF BIOMONITORING METHODOLOGY FOR EVALUATION OF METAL EXPOSURE OF POPULATION AND WORKERS

State Institution «Kundiiev Institute of Occupational Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv

Introduction. The article reflects modern ideas about the methodology for assessing the risk of endocrine pathology under the conditions of exposure to Al, Ag, Cr, Mn. Highlighted approaches allowed to justify metal concentrations in biological environments of adults and workers that meet the acceptable level of health risk by functional change endocrine system.

The aim of the study – analysis of the current state of regulatory and methodological framework human biomonitoring approaches to assessment procedures metals research results in biological environments of individuals with different functional status (age, healthy individuals and professional groups).

Materials and methods. The study used biological media – whole blood and hair of volunteers, people with established pathology and workers. The subjects consisted of 3 groups: the first – people who had no signs of abnormal health, the second

ISSN 2223-6775, Ukrainian Journal of Occupational Health, 2021, 17 (2), 110–115

included people with pathology of the endocrine system and the third – people who had professional contact with metals in the workplace (electric welders). The content of 4 chemical elements (Al, Ag, Mn, Cr) was determined in the biological media of the subjects (whole blood, blood serum and hair) using the method of multielement analysis – optical emission spectrometry with inductively coupled plasma (OES-IZP). Statistical processing of the obtained results was performed and ROC curves were constructed, which indicate the risk of endocrine pathology development depending on the level of metal content in the biological environment.

Conclusions. The conducted research provided an opportunity to expand the methodological approaches to assessing the risk of endocrine pathology. It is shown that the risk of nonspecific effects of the endocrine system is high under the influence of Al and Mn. This contributed to justifscftion the optimal levels of their content in human biological environments and to assess the ecologically determined risk of endocrine disorders in humans.

Key words: heavy metals, essential microelements, biological media, permissible levels, risk of endocrine diseases

References

1. Oberlis D., Harland B., Skalny A. (2008), The biological role of macro- and micronutrients in humans and animals. St. Petersburg : Nauka, 544 p.

2. Shvyryaev A. A., Menshikov V. V. (2004), Risk assessment of air pollution in the study region: A textbook for universities. Moscow : MSU Publishing House,124 p.

3. Hygienic criteria of the state of the environment 155 Biomarkers and risk assessment. Concepts and Principles (1996), WHO, 96 p.

4. Serdyuk A. M., Turos O. I., Kartavtsev O. M. et al. (2005), Guidelines for assessing the risk to public health from air pollution from industrial emissions. Kyiv, 38 p.

5. Andrusyshyna I. M., Lampeka O. G., Golub I. O. et al. (2014), Methodical recommendations (111) 72.14 / 133.14 «Evaluation of the destruction of mineral exchange in professional contingents by the method of atomic emission spectrometry with inductively coupled plasma». Kyiv : Avicena, 60 p.

6. Andrusyshyna I. N., Lampeka E. G., Golub I. A. (2013), «Microelementosis in Ukraine (before the problem of measuring spectral methods for assessing ecologically and professionally summarizing the problems of mineral exchange among people), *Science Journal of the Ministry of Health of Ukraine*, 3 (4), 136–146.

7. Demchenko V. F., Lubyanova I. P., Andrusyshyna I. M. et al. (2012), «Features of application of non-invasive biological substrates in biomonitoring of exposure to heavy metals in production», *Ukrainian Journal of Occupational Health,* 4, 29–35. https://doi.org/10.33573/ujoh2012.04.029.

8. Jaishankar M., Tseten T., Anbalagan N. et al. (2014) «Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals», *Interdiscip Toxicol*, 7 (2), 60–72. https://doi.org/10.2478/intox-2014-0009.

9. Giray B., Arnaud J., Sayek I. et al. (2010), «Trace elements status in multinodular goiter», *J. Trace Elem Med Biol,* 24 (2), P. 106–110. https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.11.003.

10. Stojsavljević A., Jagodić J., Vujotić L. et al. (2020), «Reference values for trace essential elements in the whole blood and serum samples of the adult Serbian population: significance of selenium deficiency», *Environ Sci Pollut Res Int,* 27 (2), 1397–1405. https://doi.org/10.1007/s11356-019-06936-8.

ORCID ID співавторів та їхній внесок у підготовку та написання статті:
Андрусишина І. М. (ORCID ID 0000-0001-5827-3384) – виконання аналітичних досліджень, математична обробка отриманих результатів та їхній аналіз, підготовка матеріалів до друку;
Голуб І. О. – виконання аналітичних досліджень, математична обробка отриманих результатів, пошук та аналіз даних літератури;
Лампека О. Г. – виконання ОЕС-ІЗП досліджень, підготовка матеріалів до друку.

Інформація щодо джерел фінансування дослідження: дослідження виконано за темою «Гігієнічний моніторинг щодо пріоритетних забруднювачів виробничого середовища та довкілля на основі мультикомпонентного аналізу», № держреєстрації 0119U100794.

Надійшла: 5 травня 2021 р.
Прийнята до друку: 26 травня 2021 р.

Контактна особа: Андрусишина І. М., ДУ «Інститут медицини праці імені Ю.І. Кундієва НАМНУ», буд. 75, вул. Саксаганського, м. Київ, 01033. Тел.: + 38 0 44 289 41 88.