

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ГОСМАН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 614.76:518+616.002.5-084

**ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ТЯЖЕЛЫМИ
МЕТАЛЛАМИ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗОМ
И ЕЁ ПРОФИЛАКТИКА**

14.02.01 – гигиена

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Д.О. Ластков

Экземпляр идентичный всем
существующим у Учёного секретаря
Диссертационного совета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.



Донецк-2021

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ДОНЕЦКОЙ НАРОДНОЙ РЕСПУБЛИКИ
ГОСУДАРСТВЕННАЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЫСШЕГО
ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ «ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО»

На правах рукописи

ГОСМАН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 614.76:518+616.002.5-084

**ВЛИЯНИЕ ЗАГРЯЗНЕНИЯ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ТЯЖЕЛЫМИ
МЕТАЛЛАМИ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ НАСЕЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЁЗОМ
И ЕЁ ПРОФИЛАКТИКА**

14.02.01 – гигиена

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Д.О. Ластков

*Экземпляр идентичный всем
существующим у Учёного секретаря
Диссертационного совета Д 01.022.05
Стрельченко Ю.И.*

Донецк-2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	4
ВСТУПЛЕНИЕ	5
РАЗДЕЛ 1. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ КАК ПРИОРИТЕТНЫЙ И ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЙ ЗАГРЯЗНИТЕЛЬ ОБЪЕКТОВ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ИММУНОТОКСИКАНТ.....	16
(обзор литературы).....	16
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ, ОБЪЕКТ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ..	52
РАЗДЕЛ 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ СВИНЦА И КАДМИЯ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ГОРОДА ДОНЕЦКА В ДИНАМИКЕ ВРЕМЕНИ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПОЧВАХ ПРОМЫШЛЕННЫХ И УСЛОВНО ЧИСТОГО РАЙОНОВ	64
3.1.Характеристика содержания тяжелых металлов и сравнительная характеристика концентраций тяжелых металлов в почвах промышленных и условно чистого районов.....	64
3.2. Характеристика содержания свинца и кадмия в атмосферном воздухе	71
3.3 Характеристика содержания тяжелых металлов в питьевой воде	83
РАЗДЕЛ 4. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИНТОКСИКАЦИИ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ	92
РАЗДЕЛ 5. ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И КАДМИЕМ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЁЗОМ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЭКОКРИЗИСНОМ РЕГИОНЕ	103
5.1. Гигиеническая оценка состояния здоровья населения по районам города Донецка	104
РАЗДЕЛ 6. РАЗРАБОТКА МОДЕЛЕЙ И АЛГОРИТМОВ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗА РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ЭКЗОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА СВИНЦОМ И КАДМИЕМ.	115

6.1 Функции и структура экспертной системы прогноза риска заболевания туберкулёзом при экзогенной интоксикации организма свинцом	115
РАЗДЕЛ 7. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	125
ВЫВОДЫ	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	144
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	146

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

CRP	–С-реактивный белок
t-PA	–активатор тканевого плазминогена
VWF	–фактор фон Виллебранда
АЛТ	–аланинаминотрансфераза
АСТ	–аспартатаминотрансфераза
БД	–база данных
БЗ	–база знаний
ВДТБ	– впервые диагностированный туберкулёз
ВМД	–возрастная макулярная дегенерация
ГГПТ	–гамма-глутамил-транспептидаза
ЖКТ	–желудочно-кишечный тракт
ИБС	–ишемическая болезнь сердца
ИИ	–искусственный интеллект
ЛПУ	–лечебно-профилактические учреждения
НЧ	–наночастиц
ОС	– окружающая среда
ПК	–пассивное курение
район Б.	– Буденновский район г.Донецка
район В.	–Ворошиловский район г.Донецка
район Ка.	– Калининский район г.Донецка
район Ки.	–Киевский район г.Донецка
район Кир.	–Кировский район г.Донецка
район Ку.	–Куйбышевский район г.Донецка
район Л.	–Ленинский район г.Донецка
район П.	–Петровский район г.Донецка
район Пр.	–Пролетарский район г.Донецка
ССЗ	–сердечно-сосудистые заболевания
ТВГЛУ	– туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов
ТГ АС	–тригидрата ацетат свинца
ТМ	–тяжелые металлы
ФКТ	– фиброзно–кавернозный туберкулёз
ФЛГ	– флюорографический осмотр
ХОБЛ	–хроническая обструктивная болезнь легких
ЭС	–экспертная система
ЭСПЗТ	–экспертная система прогнозирования заболеваемости туберкулёзом

ВСТУПЛЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Серьёзной экологической проблемой за последнее столетие стало интенсивное развитие промышленности и транспортного комплекса, представляющих собой наиболее мощные источники загрязнения биосферы. Почва является слабо мигрирующей средой, которая ежедневно подвергается загрязнению тяжёлыми металлами. По данным ВОЗ (2016) до 95% тяжёлых металлов поступает в организм человека по трофическим цепочкам с продуктами растительного и животного происхождения. Такие ксенобиотики, как тяжёлые металлы, не только вызывают токсические эффекты, но и являются неспецифическими факторами снижения общей резистентности организма человека, что приводит к возникновению как искусственных эндемических болезней, так и других заболеваний. Тема интоксикаций тяжёлыми металлами достаточно обширно раскрыта в современной научной литературе. Было выявлено влияние тяжёлых металлов в индукции рака лёгких и почек (Boscolo P. et al., 2014). Иммунотоксическое действие тяжёлых металлов принято рассматривать в двух аспектах: непосредственно повреждающее действие вещества на иммунную систему и участие иммунной системы в реализации механизмов их токсического действия. Поступление в организм таких ксенобиотиков, как тяжёлые металлы, может индуцировать изменения неспецифической резистентности и иммунологической реактивности, а также развитие вторичного иммунодефицита, последствием чего является снижение противоинфекционного, противоопухолевого иммунитета, формирование аллергических, аутоиммунных реакций и патологий (Н.М. Дмитруха и соавт., 2019). Некоторые тяжёлые металлы, такие как свинец и кадмий, обладают прямым иммунотоксическим действием на легочную ткань, что характеризуется угнетением фагоцитарной активности макрофагов в легочной ткани (V.J. Greenspan et al., 2014). Это является прямым доказательством связи интоксикаций организма тяжёлыми металлами и повышения уровня заболеваемости инфекционной патологией, а также возможным фактором, стимулирующим рост

заболеваемости населения туберкулёзом легких. В отечественной и зарубежной литературе данная тема практически не раскрыта, что связано с тем, что загрязнению окружающей среды не было уделено должного внимания как одному из факторов, снижающих резистентность больных туберкулёзом. Частичное освещение данная тема получила в работе (Б.В. Засорин, О.М, Курмангалиев, Л.С. Ермуханова. 2012).

Также одним из факторов поступления тяжелых металлов в организм человека является табакокурение. Есть основания рассматривать его как фактор, стимулирующий прогрессирование туберкулёза за счет прямого действия на дыхательную систему и опосредованного угнетающего действия на иммунную систему. В отечественной литературе данный вопрос практически не раскрывается. В зарубежной литературе освещается вопрос влияния табакокурения на снижение иммунитета организма человека и развитие инфекционных заболеваний дыхательных путей (А.В.Тариq et. al., 2018г.)

Однако вопрос возможного воздействия табакокурения на заболеваемость населения туберкулёзом легких и воздействие курения как одного из путей поступления тяжелых металлов в организм человека в современной литературе не освещен.

Связь работы с научными программами, планами, темами: Диссертация является фрагментом НИР №УН 15.01.20 ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО «Оценка загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами и профилактика неблагоприятного влияния на здоровье населения г.Донецка». Сроки выполнения: 2020 – 2023. Автор работы является ответственным исполнителем НИР.

Тему диссертации и научного руководителя утвердили на заседании Ученого совета ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО от 10 ноября 2019, протокол № 7.

Степень разработанности темы исследования: Особое влияние на данное исследование оказали работы по исследованию загрязнения ОС Донбасса (Д. О.

Ластков, С. В. Грищенко, А. Б. Ермаченко), работы по исследованию биоэлементного статуса человека (А. В. Скальный, И. А. Рудаков, А. В. Дубовая), работы по оценке иммунотоксического действия тяжелых металлов (Ю. Н. Талакин, Н. М. Дмитруха, И. М. Трахтенберг, Л. С. Ермуханова) работы по исследованию влияния туберкулёза на организм человека (Б. В. Норейко, С. Б. Норейко, А. А. Визель, М. Э. Гурилёва). Типичная острая интоксикация свинцом, которая связана с действием высоких концентраций металла, в современном мире является редкостью и практически не встречается. Преобладают малые и бессимптомные формы, связанные с действием профессионально обусловленных факторов и экологическими проблемами, обусловленными загрязнением окружающей среды (Трахтенберг И.М. и соавт., 2015; Parnia A. et al., 2018). Концентрация свинца в крови характеризует нагрузку им на организм, в норме концентрация составляет 1,45–1,93 мкмоль/л. Концентрация в 2,9–3,86 мкмоль/л характеризует нагрузку этим элементом на организм, которая способна вызвать определенные изменения биохимического гомеостаза без возникновения клинических проявлений свинцовой интоксикации. Критической концентрацией для взрослого человека является 3,86 мкмоль/л (Лазаренко И.А., 2012). Ионы свинца (Pb^{2+}) способны образовывать прочные комплексы с биолигандами. Они могут взаимодействовать и блокировать свободные сульфгидрильные группы ($-SH$) белков, что приводит к угнетению ферментативной активности. В частности тех ферментов, которые участвуют в синтезе порфиринов, регулируют синтез гема и других биомолекул. Свинец может вступать в реакцию не только с $-SH$ -группами белка, но и образовывать комплексы с карбоксильными и аминогруппами аминокислот, не менее важный элемент токсического действия свинца – это нарушение проницаемости клеточных мембран вследствие стимулирования в них свободно-радикальных реакций (Parnia A. et al., 2018; Лазаренко И.А., 2012; O'Connor D. et al., 2018). Подобные явления мы можем наблюдать у пациентов с активными формами туберкулёза (ТБ) легких: общеизвестно, что у пациентов данная патология сопровождается выраженной интоксикацией, следствием которой является цитотоксическая гипоксия, при

которой клетки и ткани организма утрачивают способность использовать кислород. Поскольку клетка не может ассимилировать кислород, его содержание в крови может быть нормальным даже при тяжелых нарушениях функции внешнего дыхания. В результате отсутствия гипоксемии не происходит активация гуморального механизма регуляции объема легочной вентиляции по газовому составу крови. Субъективной потребности в кислороде нет. Возникает парадоксальная и опасная по своим последствиям клиническая ситуация – у пациента острая фаза одной из тяжелых форм ТБ (например, казеозная пневмония или генерализованный туберкулёз). Прогноз для жизни – скорее плохой. На фоне тяжелой интоксикации происходит блокада внутриклеточного пути переноса кислорода из крови к митохондриям клеток. Нарушение аэробного дыхания и разобщение процессов окисления и фосфорилирования сопровождается энергодефицитом. Между тем, компенсаторные механизмы организма не функционируют, так как дыхательный центр омывается хорошо оксигенированной кровью. При этом субъективное ощущение нехватки воздуха у больного отсутствует (Норейко Б. В., Норейко С. Б., 2013). Поступление в организм таких ксенобиотиков, как тяжелые металлы, может индуцировать изменения неспецифической резистентности и иммунологической реактивности, а также развитие вторичного иммунодефицита, последствием чего является снижение противоинфекционного, противоопухолевого иммунитета, формирование аллергических, аутоиммунных реакций и патологий(Н.М. Дмитруха и соавт. 2019). Некоторые тяжелые металлы, такие как свинец и кадмий, обладают прямым иммунотоксическим действием на легочную ткань, что характеризуется угнетением фагоцитарной активности макрофагов в легочной ткани (В.Ж. Greenspan. et all.,2014).

В связи с вышеизложенным считаем целесообразным изучить уровень загрязнения почв г.Донецка свинцом и кадмием, оценить наличие и степень эндогенной и экзогенной интоксикации у больных туберкулёзом, провести анализ заболеваемости туберкулёзом в промышленных и условно чистых районах г.Донецка. Полагаем, что наличие эндогенной интоксикации тяжелыми

металлами является одним из этиопатогенетических факторов, принимающих участие в снижении общей резистентности организма у здорового человека, что обуславливает более высокий риск заболевания ТБ, а у больного с ТБ усугубляет течение заболевания и влияет на длительность и эффективность лечения. Снижение реабсорбции данных металлов позволит уменьшить риск заболевания ТБ, нормализовать общую резистентность организма, а у больных ТБ значительно снизить интоксикационный синдром. Предполагаем, что значительным вкладом в эндогенную интоксикацию организма свинцом и кадмием обладает табакокурение. Считаю необходимым разработку методов профилактики, направленных на снижение интоксикации организма тяжелыми металлами.

Цель исследования: изучить загрязнение ОС города Донецка тяжелыми металлами, оценить их влияние на заболеваемость населения туберкулезом, провести анализ факторов, способствующих поступлению тяжелых металлов в организм человека, изучить табакокурение как фактор поступления тяжелых металлов в организм человека, обосновать и разработать на этой основе методы прогнозирования риска развития и профилактики туберкулеза у лиц, проживающих в экокризисном регионе.

Достижение поставленной цели, на примере крупного многопрофильного промышленного центра, столицы Донецкой Народной Республики (ДНР) – города Донецка, реализуется последовательным решением следующих задач:

1. Изучить загрязнение ОС города Донецка тяжелыми металлами, выявить районы с максимальными и минимальными уровнями загрязнения.
2. Провести ретроспективный анализ заболеваемости туберкулезом населения города Донецка
3. Оценить влияние табакокурения как фактора поступления тяжелых металлов в организм человека
4. Оценить уровень эндогенной интоксикации населения г.Донецка свинцом и кадмием.

5. Установить связь между загрязнением почвы тяжелыми металлами и заболеваемостью населения туберкулёзом.
6. Разработать модель прогнозирования риска развития туберкулеза у лиц, проживающих в экокризисном регионе

Объект исследования: комплексное влияние тяжелых металлов на заболеваемость населения туберкулёзом.

Предмет исследования: методы прогнозирования риска развития туберкулёза под действием экзогенной и эндогенной интоксикации свинцом и кадмием.

Научная новизна полученных результатов. Впервые установлена связь между биоэлементным статусом человека и риском заболевания туберкулёзом. Дана гигиеническая оценка табакокурения как фактора хронической интоксикации организма свинцом и кадмием. Разработана формула расчета среднемесячного и среднегодового поступления тяжелых металлов в организм человека в результате табакокурения. Разработана модель оценки риска заболевания туберкулёзом в зависимости от экзогенной и эндогенной интоксикации свинцом и кадмием.

Теоретическое и практическое значение полученных результатов. Полученные результаты могут быть применены для прогнозирования риска развития туберкулёза у лиц, проживающих в экокризисном регионе, проведения дальнейших исследований влияния биоэлементного статуса на изменение общей резистентности организма и развитие других инфекционных заболеваний, для разработки программ профилактики населения. Полученные результаты могут быть применены Республиканской клинической больницей профзаболеваний для профилактики заболеваемости работников пылеопасных профессий туберкулёзом, противотуберкулёзными диспансерами различных уровней для стабилизации эпидемической обстановки по туберкулёзу. Разработанная нейросетевая модель прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у лиц с экзогенной интоксикацией свинцом и кадмием может применяться в

практическом здравоохранении с целью оцифровки данных историй болезни пациентов – хранения и быстрого поиска информации с возможностью редактирования. Материалы работы также могут быть использованы в учебном процессе кафедр гигиены и экологии, фтизиатрии и пульмонологии, общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения.

Способ расчета среднемесячного и среднегодового поступления свинца и кадмия в организм человека в результате табакокурения внедрен в Городском противотуберкулёзном диспансере г. Донецка МЗ ДНР (акт внедрения от 13.10.2019). Нейросетевая модель прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у лиц с экзогенной интоксикацией свинцом и кадмием внедрена в Городском противотуберкулёзном диспансере г. Донецка МЗ ДНР (акт внедрения от 08.04.2021)

Методы исследования:

1. Гигиенические – для оценки экологической ситуации, уровня загрязнения ОС тяжелыми металлами, концентрации ТМ в волосах населения экокризисного региона,
2. Санитарно–статистические – для анализа заболеваемости населения по районам и врачевным участкам,
3. Анкетно-опросный – для оценки уровней выраженности вредных факторов,
4. Статистические(параметрические, метод нейронных сетей) – для обработки полученных данных и разработки методики прогнозирования и профилактики.

Положения, выносимые на защиту:

1. Снижении концентраций свинца и кадмия в атмосферном воздухе, при постепенном увеличении показателей их содержания в питьевой воде промышленных районов с превышением среднегодовых показателей свинца и кадмия, рост концентрации цинка в питьевой воде, превышения ПДК свинца в почвах Буденновского района, превышения ПДК кадмия в почвах Буденновского и Пролетарского района.

2. В организме пациентов с диагнозом по классификации МКБ-10 А-15.0 - "Туберкулёз легких подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры", в возрасте 34-39 лет, со сроком постановки диагноза не менее 2-х лет, проживающих в районе со значительным уровнем загрязнения почвы, отмечается наличие или превышение допустимых концентраций токсичных тяжелых металлов (Pb, Cd)
3. В организме пациентов с диагнозом по классификации МКБ-10 А-15.0 - "Туберкулёз легких подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры", в возрасте 34-39 лет, со сроком постановки диагноза не менее 2-х лет, курящих не менее 14 сигарет в день, со стажем курения не менее 3-х лет, отмечается наличие или превышение допустимых концентраций токсичных тяжелых металлов (Pb, Cd)
4. Табакокурение следует рассматривать как фактор, приводящий к хронической интоксикации тяжелыми металлами организма курильщика, и фактор риска развития туберкулёза.
5. Разработанный способ подсчета позволяет оценить поступление свинца и кадмия в организм человека в процессе курения.
6. Предлагаемая нейросетевая модель позволяет прогнозировать риск развития туберкулёза у жителей экокризисного региона.

Степень достоверности полученных данных. По итогам проверки первичной документации (акт проверки от 17.06.21.) установлено, что по характеру выборки, материалам и методам исследований результаты являются достоверными. Для первичной подготовки таблиц и промежуточных результатов был использован пакет MS Office Excel 2007 (v. 12.0.4518.1014 MSO 12.0.4518.1014 64 – разрядная версия, номер продукта: 89392-707-0330546-65007). Основная часть математической обработки была выполнена на ПК с использованием стандартных статистических пакетов STATISTICA 13.3.(v.12.5.192.7 64 – разрядная версия, номер продукта 613–9348–9422) и IBM SPSS Statistic 26.1 (v.26.0.0.1, 64 – разрядная версия, номер продукта 4-1AAE5) разработка нейросетевой модели проведена с помощью пакета прикладных

программ Matlab R2021a (9.10.0.1602886 64 – разрядная версия S/N 366-777-103364-45002)

Апробация результатов исследований. Основные положения диссертационной работы были представлены и обсуждены на II Международном форуме научного совета Российской Федерации «Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среде, пути рационального решения» (Москва, 2017), международной научной конференции "Донецкие чтения 2018: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности"(Донецк, 2018), II Международном медицинском форуме "Наука побеждать болезнь" (Донецк, 2018), III Международном форуме научного совета Российской Федерации «Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среде, пути рационального решения» (Москва, 2018), республиканской научно-практической конференции с международным участием "Проблемы туберкулёза. Междисциплинарный подход"(Донецк, 2019), международной научной конференции "Донецкие чтения 2019: образование, наука, инновации, культура и вызовы современности" (Донецк, 2019), III Международном медицинском форуме "Наука побеждать болезнь" (Донецк, 2019), республиканской научно-практической конференции с международным участием "Актуальные вопросы медицины труда и промышленной экологии" (Донецк, 2019), I Национальном конгрессе с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «СЫСИНСКИЕ ЧТЕНИЯ — 2020» (Москва, 2020), XI международной научно-практической интернет-конференции «Состояние здоровья: медицинские, социальные и психолого-педагогические аспекты» (Чита, Донецк, 2020), III Международной научно-практической online-конференции в рамках VII Международного научного форума ДНР «Инновационные перспективы Донбасса: инфраструктурное и социально-экономическое развитие»(Донецк, 2021).

Материалы исследования используются в учебном процессе при преподавании предмета "Гигиена" студентам 3 курса ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО.

Апробация работы состоялась на межкафедральном заседании сотрудников кафедр гигиены и экологии, физиологии с лабораторией теоретической и прикладной нейрофизиологии имени академика В.Н.Казакова, общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения протокол №4от 24.05.2021 г.

Внедрение в практику результатов исследования. Полученные результаты могут быть применены Республиканской клинической больницей профзаболеваний для профилактики заболеваемости работников пылеопасных профессий туберкулёзом, противотуберкулёзными диспансерами различных уровней для стабилизации эпидемической обстановки по туберкулёзу, разработанная нейросетевая модель прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у лиц с экзогенной интоксикацией свинцом и кадмием может применяться в практическом здравоохранении с целью оцифровки данных историй болезни пациентов – хранения и быстрого поиска информации с возможностью редактирования. Материалы работы также могут быть использованы в учебном процессе кафедр гигиены и экологии, профессиональных болезней и радиационной медицины, фтизиатрии и пульмонологии, общественного здоровья.

Способ расчета среднемесячного и среднегодового поступления свинца и кадмия в организм человека в результате табакокурения внедрен в Городском противотуберкулёзном диспансере г. Донецка МЗ ДНР (акт внедрения от 13.10.2019) Свидетельство о рационализаторском предложении "Способ подсчета поступления тяжелых металлов в организм человека в процессе курения" № 6364 . Нейросетевая модель прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у лиц с экзогенной интоксикацией свинцом и кадмием внедрена в Городском противотуберкулёзном диспансере г. Донецка МЗ ДНР (акт внедрения от 08.04.2021). Свидетельство о рационализаторском предложении "Модель

прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у лиц с экзогенной интоксикацией свинцом и кадмием" № 6466

Личный вклад соискателя. Автор работы является ответственным исполнителем НИР, непосредственно сам лично провел изучение первичной документации, эколого-геохимической паспортизации, данных о заболеваемости и распространенности туберкулёза в ДНР в период с 2008 по 2019 годы, анализ историй болезни 270 пациентов Донецкого городского противотуберкулезного диспансера с диагнозом по классификации МКБ-10 А-15.0 - "Туберкулёз легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры", распределил пациентов по основным и контрольным группам. Изучал уровень загрязнения ОС тяжелыми металлами совместно со специалистами Республиканского центра санитарно-эпидемиологического надзора Государственной санитарно-эпидемиологической службы Донецкой Народной Республики. Изучал концентрацию ТМ в волосах жителей исследуемых районов.

Публикации: По материалам диссертации опубликовано 20 научных работ, в том числе раздел в монографии, три статьи в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК (из них одна – без соавторов), одна статья в сборнике, 13 тезисов в материалах научно-практических конференций, форумов, два рационализаторских предложения.

Структура и объем диссертации: Работа состоит из введения, семи глав, анализа и обобщения полученных результатов, выводов, списка литературы из 224 наименований, из них 81 кириллицей и 181 латиницей. Основная часть работы изложена на 163 страницах компьютерного текста. Диссертация содержит 30 таблиц и 19 рисунков.

**РАЗДЕЛ 1. ТЯЖЕЛЫЕ МЕТАЛЛЫ КАК ПРИОРИТЕТНЫЙ И
ПОТЕНЦИАЛЬНО ОПАСНЫЙ ЗАГРЯЗНИТЕЛЬ ОБЪЕКТОВ
ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ, ИММУНОТОКСИКАНТ.
(обзор литературы)**

Термин тяжелые металлы (ТМ), характеризующий широкую группу загрязняющих веществ, получил в последнее время значительное распространение. В различных научных и прикладных работах авторы по-разному трактуют значение этого понятия. В связи с этим количество элементов, относимых к группе ТМ, изменяется в широких пределах. В качестве критериев принадлежности используются многочисленные характеристики: атомная масса, плотность, токсичность, распространенность в природной среде, степень вовлеченности в природные и техногенные циклы. В работах, посвященных проблемам загрязнения окружающей природной среды и экологического мониторинга, на сегодняшний день к ТМ относят более 40 металлов периодической системы Д.И. Менделеева с атомной массой свыше 50 атомных единиц: V, Cr, Mn, Fe, Co, Ni, Cu, Zn, Mo, Cd, Sn, Hg, Pb, Bi и др. При этом немаловажную роль в категорировании ТМ играют следующие условия: их высокая токсичность для живых организмов в относительно низких концентрациях, а также способность к биоаккумуляции[26,74,223,224]. Данные о поступлении и выведении из организма изучаемых ТМ представлены в таблицах 1.1- 1.4

Таблица 1.1 – Свинец, основные токсикологические данные (А.В. Скальный, 2004)

Суточное поступление с продуктами питания	2,2-84 мкг (FDA, 1992) 0,4-0,5 мг,
Суточное поступление с питьевой водой	до 0,1 мг 0,03 мг (EPA, 1991)
Суточное поступление с воздухом	30 мкг (EPA, 1991) 0,01 мг
Курение 1 пачки сигарет	50-244 мг

Продолжение таблицы 1.1

Резорбция в(%)	8-20 (ЖКТ), 2-6 (Легкие)
Суточное выведение	
С мочой	0,05 мг
С калом	0,3 мг
С потом	0,65 мг
Прочие (волосы и др.)	0,03 мг
Период полувыведения из организма	12– 12000 суток

Таблица 1.2 – Кадмий, основные токсикологические данные (А.В. Скальный, 2004)

Суточное поступление с продуктами питания	10,5-22 мкг в зависимости от содержания рыбы 0,15 мг,
Суточное поступление с питьевой водой	10 мкг (WHO, 1984)
Суточное поступление с воздухом	$6 \cdot 10^{-5}$ – $8 \cdot 10^{-4}$ мг (IARC, 1993)
Курение 1 пачки сигарет	0,001 мг 20-40 мкг
Резорбция в(%)	5-10 (ЖКТ), 10-50 (Легкие)
Суточное выведение	
С мочой	0,1 мг
С калом	0,05 мг
С потом	–
Прочие (волосы и др.)	
Период полувыведения из организма	13–47 лет

Таблица 1.3 – Медь, основные токсикологические данные (А.В. Скальный, 2004)

Суточное поступление с продуктами питания	1,4 – 3 мг
Суточное поступление с питьевой водой	1,5 – 3 мг
Суточное поступление с воздухом	0,02 мг
Резорбция в(%)	5-30
Суточное выведение	
С мочой	0,05 мг
С калом	3,37 мг
С потом	0,04 – 0,4 мг
Прочие (волосы и др.)	0,003 мг
Период полувыведения из организма	12–61 час

Таблица 1.4 – Цинк, основные токсикологические данные (А.В. Скальный, 2004)

Суточное поступление с продуктами питания	1,4 – 3 мг
Суточное поступление с питьевой водой	1,5 – 3 мг
Суточное поступление с воздухом	0,02 мг
Резорбция в(%)	5-30
Суточное выведение	
С мочой	0,05 мг
С калом	3,37 мг
С потом	0,04 – 0,4 мг
Прочие (волосы и др.)	0,003 мг
Период полувыведения из организма	12–61 час

В связи с интенсивным развитием промышленности, транспорта, применением химических веществ в сельском хозяйстве, многократно возрастает техногенная нагрузка окружающей среды тяжелыми металлами, что приводит к увеличению их концентрации в почве, грунтовых водах, водоисточниках, воздухе, пищевых продуктах и, в свою очередь, к накоплению в организме человека, что является действительной угрозой здоровью населения. Как известно, ТМ и их соединения являются высокотоксичными веществами для организма человека, которые способны к образованию стойких соединений и кумуляции в пищевых продуктах, объектах водной среды и почве. В настоящее время актуальной проблемой, особенно в регионах с развитой химической промышленностью, является загрязнение почвы, воды, воздуха и продуктов питания соединениями различных металлов. В возникновении патологических процессов знаковую роль играет кумуляция металлов, в результате которой токсические вещества способны накапливаться в тканях и приводить к развитию необратимых полиорганных изменений. Свинец и его соединения среди представителей многочисленного класса ТМ считаются одними из наиболее токсичных. Соединения свинца могут попадать в продовольственное сырье и пищевые продукты из почвы, воды, воздуха, кормов сельскохозяйственных животных по пищевой цепи. Довольно

большое количество свинца получают курильщики, в том числе и пассивные. Кроме того, определенное значение имеет и возможность прямого загрязнения свинцом в промышленных условиях. Известно, что в результате производственных процессов, где используется свинец, происходит его воздействие на человека в виде аэрозолей, образующихся вследствие конденсации окисления паров на воздухе. По данным литературы в производственных условиях, около 35-60% свинца поступает через легкие, 5-10% через желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Таким образом, основным путем проникновения свинца в организм является ингаляционный. Поглощенный свинец поступает в кровь и распределяется в органах и тканях в зависимости от их кровоснабжения и тропности к металлу, вызывая изменения на молекулярном, клеточном, органном и системном уровнях[60,62,221,222].

Опасность свинца обусловлена многоплановым воздействием на системы организма, высокой устойчивостью в объектах окружающей среды и в организме, способностью к биоаккумуляции, что приводит к высокой вероятности возникновения отдаленных последствий.

Свинец является токсичным металлом, широкое применение которого привело к значительному загрязнению окружающей среды и возникновению проблем со здоровьем во многих странах. Свинец обладает кумулятивным токсическим воздействием на различные системы организма, включая мозг и нервную систему, систему крови, желудочно-кишечную и сердечно-сосудистую систему, а также почки. Дети особенно уязвимы в отношении нейротоксического воздействия свинца, и даже относительно низкие уровни экспозиции могут вызвать серьезные, а в некоторых случаях необратимые, неврологические последствия. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2019г.), 0,6% глобального бремени болезней обусловлено воздействием свинца, при этом самый высокий процент отмечен в развивающихся регионах. По оценочным данным, ежегодно в результате воздействия свинца возникает примерно 600 тыс. новых случаев нарушения умственных способностей у детей. В последнее время наблюдалось снижение уровня использования свинца в бензине, краске, в

водопроводно-канализационной системе и при сварке, что привело к значительному уменьшению содержания свинца в крови. Тем не менее, по-прежнему существуют значительные источники воздействия свинца, особенно в развивающихся странах [29,214,219,220].

Свинец как промышленный яд был известен еще со времен древних греков, как профессиональный токсикант, воздействующий на шахтеров при добыче свинцовых руд. Свинец (Pb) – тяжелый металл серого цвета, мягкий и пластичный. Химический элемент, в соединениях может быть двух и четырехвалентным, более устойчивы в окружающей среде двухвалентный свинец и его соединения. Этот мягкий металл нерастворим в чистой воде, но растворим в концентрированных растворах щелочей, в разведенной азотной кислоте, при нагревании – в концентрированной серной кислоте, в присутствии кислорода – в уксусной кислоте. Токсичность различных соединений свинца зависит от неодинаковой их растворимости в жидких средах организма. Соединения свинца нерастворимы в воде, хорошо растворяются в кислом желудочном соке, поэтому основной механизм действия свинца – через ЖКТ. Наименее растворимы, а следовательно, и наименее токсичны соединения свинца с серой [37,216,217,218].

Характер использования свинца за века претерпел серьезные изменения. На протяжении всего индустриального периода наблюдается неуклонный рост потребления и производства свинца: в 2015 г. мировое потребление составило 5,56 млн. т, производство – 5,43 млн. т. Прогнозируется потребление 5,86 млн. т, производство – 5,92 млн. т в год. Вклад различных отраслей промышленности в загрязнение атмосферного воздуха свинцом оценивается, по данным Госкомстата России, следующим образом: цветная металлургия – 86,7%; машиностроение и металлообработка – 8,8%; черная металлургия – 1,4%; химическая и нефтехимическая промышленность – 0,5%; транспортные предприятия, пищевая промышленность, промышленность строительных материалов, электроэнергетика и топливная промышленность – по 0,1%; другие отрасли промышленности – около 1,8%. В топливно-энергетическом комплексе загрязнение окружающей среды свинцом обусловлено производством этилированных бензинов и

сжиганием топлива. Содержание свинца в этилированных бензинах колеблется от 0,15 до 0,37 г/л. В Российской Федерации (РФ) на предприятиях образовалось 1,9 млн. т свинецсодержащих отходов. По данным ГВЦУВДГАИ, в 2015 г. в России насчитывалось 69,6млн автомобилей. За последние пять лет состав парка автомобилей по видам используемого топлива практически не изменился. Суммарное поступление свинца в атмосферу от автотранспорта оценивается величиной около 4,5 тыс. т в год, в водно-болотные угодья попадает до 1400 т в год[37,210,211,212].

По данным официальной статистики, 1,5 млн. рабочих экспонированы к свинцу в государствах Европейского Союза. В РФ свинцовая интоксикация занимает первое место среди профессиональных отравлений; 2,5 млн. человек проживают на загрязненных свинцом территориях. В непосредственной близости от металлургических, электротехнических, нефтехимических, машиностроительных предприятий формируются обширные искусственные геохимические провинции с повышенным содержанием свинца в объектах окружающей среды. Массивное техногенное загрязнение окружающей среды свинцом привело к глобальной экологически обусловленной свинцовой экспозиции населения, в результате чего концентрация свинца в крови населения РФ значительно превышает таковую у населения европейских стран и США.

Специалистами доказано, что за сравнительно небольшой исторический период существования человечества на Земле концентрация свинца в окружающей среде увеличилась в десятки и сотни раз. Свидетельством этого являются результаты исследования древних слоёв арктических льдов и большого количества археологических остатков. [43,51,80,213,214,215], концентрация свинца в костях современного человека в 10-300 раз больше, чем в скелете людей, обитавших 1600 лет назад. Кларковое содержание свинца в литосфере составляет в среднем $1,6 \pm 10^{-33}\%$. Известно более 80 содержащих его минералов. Самородный свинец повсеместно встречается в виде зерен, вкрапленных в несущую породу. Наибольшая концентрация данного металла встречается в таких минералах, как галенит, англезит, церуссит. Общие запасы свинца оцениваются в

100 млн.т, в основном представлены в виде сульфатов. [4,206,207,208,209]. По оценкам Института измерения показателей и оценки здоровья (ИИПОЗ), в 2017 г. во всем мире с долгосрочным пагубным воздействием свинца на организм было связано 1,06 миллиона случаев смерти и 24,4 миллиона утраченных лет жизни, скорректированных на инвалидность (DALY). Наибольшие показатели смертности и заболеваемости, связанные со свинцом, приходились на долю стран с низким и средним уровнем дохода. Кроме того, по оценкам ИИПОЗ, в 2016 г. воздействием свинца было обусловлено 63,2% идиопатических форм задержки умственного развития, 10,3% патологий сердца, вызванных гипертонией, 5,6% ишемической болезни сердца и 6,2% инсульта. Причиной загрязнения городских почв токсичными тяжелыми металлами является техногенное воздействие, накладываемое на естественный геохимический фон. Как обязательный компонент расчета риска для здоровья человека и оценки влияния на окружающую среду, содержание тяжелых металлов исследуется повсеместно, в том числе и в почве крупных промышленных городов. Вклад их в токсичность почвы составляет до 34,8% [2,179,200,201]. При загрязнении почвы ТМ ухудшается структура, водный режим, увеличивается плотность, уменьшается общая пористость почв. В результате загрязнений происходит угнетение растений, что способствует водной эрозии и дефляции почв. При максимальном химическом загрязнении почва утрачивает свои экологические функции [2,202,203]. На Донбассе добыча свинца была начата в конце XIX начале XX века, по состоянию на 2013г. суммарная мощность цветной металлургии Донбасса составляет порядка 870 тыс.тонн в год. Такие предприятия как "Донецкий электрометаллургический завод" и завод "Донвторцветмет" имели суммарную мощность порядка 2 тыс.тонн в месяц, что соответствует 24 тыс.тонн в год. В Украине наиболее загрязненные свинцом регионы те, в которых наибольшая концентрация тяжелой промышленности – Донецко–Приднепровский регион. Концентрация техногенного свинца в окружающей среде, в том числе и в почвах промышленных центров, в 1-2 раза превышает природный фон. Ежегодно в атмосферу поступает 1250 кг свинца [1,76,204,205]. В виде аэрозолей свинец легко

распространяется в атмосфере. Миграция также происходит в системе "вода-грунт - растения - пищевые продукты - человек". Поэтому, кроме работников вышеперечисленных предприятий, значительное количество населения прилегающих территорий ежедневно поглощает свинец как в нетоксичных, так и в субтоксичных дозах[5,197,198,199]. По данным ИИПОЗ, в 2016 г. каждый житель Европы и США поглощал ежедневно в среднем 0,3 мг свинца. Основным путем поступления свинца в организм человека является – пероральный, с продуктами питания и водой. Накопление тяжелых металлов в продуктах питания представлено в таблице 1.5.

Таблица 1.5 – Максимальное накопление тяжелых металлов и других соединений, отмеченное в продуктах питания (А.В. Скальный, 2004)

Свинец	Кадмий	Медь	Цинк
Крупы, Чай, Рыба, Внутренние органы убойных животных, Кость, Сухофрукты, Морепродукты, Листья табака	Печень, Почки, Моллюски, Ракообразные, Морской зоо-планктон, Листья табака	Растительные продукты, внутренние органы убойных животных, в особенности печень	Рыбо- и мясопродукты, Устрицы, Орехи, Злаки

Частично свинец, поступивший с пищей, превращается в хлорид и образует комплексы с желчными кислотами. Желчь, в свою очередь, стимулирует транспорт свинца через эпителий слизистой оболочки кишечника. В тонком кишечнике всасывание происходит за счет Ca^{2+} - связывающего белка. В толстом кишечнике свинец всасывается в значительно меньшей степени. Всасывание свинца в ЖКТ зависит от режима питания, диеты, возрастных особенностей организма. У детей всасывание свинца в ЖКТ повышенное, что объясняется более высокой активностью Ca^{2+} - связывающих белков. Это является причиной повышенной чувствительности детей к свинцовым интоксикациям. Всасывание

этого металла в первую очередь связано с растворимостью соединения и составляет от 5-50% от его состава в рационе. Всасывается свинец в виде ацетата, хлорида и тетроэтила. Абсорбция свинца может усиливаться при полном или частичном голодании. Экспериментально доказано, что после еды в тонком кишечнике всасывается 3% введенного в желудок металла, а натощак – 60% [2,18,142,190]. Свинец может попадать в организм человека ингаляционным путем в виде аэрозолей и пыли. Степень его поглощения через легкие зависит от дисперсности аэрозольных частиц. Частицы диаметром меньше 0,5 мкм поглощаются полностью, частицы большего диаметра удаляются ресничным эпителием дыхательных путей, некоторая часть поглощается легочными макрофагами. Неорганические соединения свинца задерживаются в легких на 35-50% [2,18,191,192]. В случае контакта с органическими соединениями, свинец может проникать через поврежденную кожу. В то же время частицы свинца размером до 100 нм в отличие от более крупных частиц, могут проникать через неповрежденную кожу. Исследованиями в области выведения радиоактивного свинца из органов и тканей была сформулирована трехкомпонентная модель распределения металла в организме. Показано, что вначале свинец циркулирует в крови, приблизительно 95% свинца находится в эритроцитах. Период полувыведения свинца из крови составляет 14-15 дней. На следующем этапе свинец перераспределяется во внутренние органы и мягкие ткани – почки, костный мозг, печень, нервную систему, скелетные мышцы. В среднем период полувыведения на данном этапе составляет 35-40 дней. В конце свинец депонируется в костной ткани, где включается в состав гидроксиапатитной основы, период полувыведения на данном этапе более 25 лет. При этом необходимо подчеркнуть, что в зависимости от возраста в кости депонируется от 75-94% абсорбированного свинца. В различных стрессовых ситуациях (переохлаждение, голод, беременность) свинец может мобилизоваться из костного депо и быть причиной патологических проявлений у ранее практически здоровых людей [22,77,193,194]. На метаболизм свинца в организме в первую очередь оказывают влияние элементы, близкие к нему по

физико-химическим свойствам – кальций и железо. Всасывание свинца уменьшается при высокой концентрации кальция в пище и наоборот. Свинец конкурирует с кальцием за участки связывания на эритроцитах и инсулине. Данные о нагрузке свинцом представлены в таблице 1.6.

Таблица 1.6– Оценка нагрузки организма свинцом (А.В. Скальный, 2004)

Свинец в цельной крови	< 480 мкмоль/л	Выше 200 мкг/л – интоксикация
Свинец в моче	< 0,35 мкмоль/л	
Свинец в волосах		3 мкг/г

Также хорошо известен физиологический антагонизм между свинцом и железом. При недостаточном поступлении последнего у детей резко возрастает риск свинцовых интоксикаций. Повышенное поступление железа с пищей ограничивает всасывание свинца в ЖКТ. Другим физиологическим антагонистом свинца является цинк, который снижает его токсическое действие. Из общего количества свинца, поступающего в организм человека, 30-45% поступает с пищей, 30% – с пылью, 10-20% – с питьевой водой и 5-20% – с воздухом. Выделяется свинец из организма с калом, мочой, потом, молоком и слюной. Основная часть свинца выводится с калом – это весь свинец, который не всосался в ЖКТ, через почки с помощью клубочковой фильтрации выделяется в среднем 30 мкг свинца в сутки. Количество металла, выделяемого с потом, составляет до 60 мкг в сутки[67,124,157,195,196].

Кадмий – элемент с атомным номером 48, мягкий, ковкий, тягучий переходный металл серебристо-белого цвета. Устойчив в сухом воздухе, во влажном на его поверхности образуется плёнка оксида, препятствующая дальнейшему окислению металла. Среднее содержание кадмия в земной коре— 130 мг/т, в морской воде— 0,11 мкг/л. Кадмий относится к редким, рассеянным элементам: он содержится в виде изоморфной примеси во многих минералах и

всегда в минералах цинка. Кадмий не образует самостоятельных месторождений, а входит в состав руд месторождений других металлов. Относительно высоко содержание кадмия в рудах среднетемпературных свинцово-цинковых и частично медно-колчеданных месторождений[75,79,161,188,189]. Кадмий используется как компонент твёрдых припоев (сплавов на основе серебра, меди, цинка) для снижения их температуры плавления. Около 40 % производимого кадмия используется для нанесения антикоррозионных покрытий на металлы, 20 % кадмия идёт на изготовление кадмиевых электродов, применяемых в аккумуляторах, 20 % кадмия используется для производства неорганических красящих веществ, 10 % производимого кадмия— компонент ювелирных и легкоплавких сплавов[79,185,186,187]. Данные о нагрузке кадмием представлены в таблице 1.7.

Таблица 1.7 – Оценка нагрузки организма кадмием (А.В. Скальный, 2004)

Кадмий в цельной крови	<24,2 ммоль/л	
Кадмий в моче	<60 ммоль/л	
Кадмий в волосах		Выше 0,2 мкг/г

Кадмий оказывает токсическое воздействие на почки, костную и дыхательную системы. Его относят к числу канцерогенов, опасных для человека. Обычно он присутствует в окружающей нас среде в небольших количествах. Однако в результате деятельности человека уровень присутствия кадмия в окружающей среде значительно вырос. Кадмий может переноситься атмосферными потоками на большие расстояния от источника выброса. Он легко накапливается во многих организмах, особенно в моллюсках и ракообразных. Более низкие его концентрации встречаются в овощах, зерновых культурах и крахмалсодержащих корнеплодах. Воздействие кадмия на человека происходит в основном при употреблении в пищу загрязненных продуктов, активном и пассивном вдыхании табачного дыма, а также при вдыхании частиц кадмия работниками, занятыми в цветной металлургии[56,182,183,184]. ПДК кадмия в воде согласно СанПиН 2.1.4.1074-01 «Питьевая вода. Гигиенические требования к

качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества. Гигиенические требования к обеспечению безопасности систем горячего водоснабжения» — 1 мкг/л. Среднее содержание кадмия в различных объектах: ископаемый уголь, древесный уголь, ПЭТ тара, древесные гранулы паллеты (до 0,5 мг/кг), рыба (0,2 мг/кг), какао-порошок (0,5 мг/кг), почки животных (1 мг/кг), рис (0,06 мг/кг), сигарета (0,002 мг/кг), пшеничный хлеб (0,03 мг/кг), маргарин (0,042 мг/кг), говядина/свинина (0,016 мг/кг), креветки (1,2 мг/кг)

Негативное действие свинца для человека определяется его высокой токсичностью и высокой кумулятивной способностью. Различные соединения свинца имеют различную степень токсичности. Малотоксичным является стеарат свинца, более токсичные соли неорганических кислот (хлорид свинца, сульфат свинца и др.), высокотоксичные органические алкилированные соединения, а именно тетраэтилсвинца, который содержит 64 % Pb [1,34,180,181]. Типичная острая интоксикация свинцом, которая связана с действием высоких концентраций металла, в современном мире является редкостью и практически не встречается. Преобладают малые и бессимптомные формы, связанные с действием профессионально обусловленных факторов и экологическими проблемами, обусловленными загрязнением окружающей среды [76,170,171,180]. Концентрация свинца в крови характеризует нагрузку на организм, в норме концентрация составляет 1,45–1,93 мкмоль/л. Концентрация в 2,9–3,86 мкмоль/л характеризует нагрузку которая способна вызвать определенные изменения биохимического гомеостаза без возникновения клинических проявлений свинцовой интоксикации. Критической концентрацией для взрослого человека является 3,86 мкмоль/л [42,172,174,175]. Ионы свинца (Pb^{2+}) способны образовывать прочные комплексы с биолигандами. Они могут взаимодействовать и блокировать свободные сульфгидрильные группы ($-SH$) белков, что приводит к угнетению ферментативной активности, в частности тех, которые участвуют в синтезе порфиринов, регулируют синтез гема и других биомолекул. Свинец может вступать в реакцию не только с SH - группами белка, но и образовывать комплексы с карбоксильными и аминогруппами аминокислот, не менее важным

элементом токсического действия свинца является нарушение проницаемости клеточных мембран вследствие стимулирования в них свободно–радикальных реакций[42,173,176,180]. Подобные явления мы можем наблюдать у пациентов с активными формами туберкулёза (ТБ) легких: общеизвестно, что у пациентов данная патология сопровождается выраженной интоксикацией, следствием которой является цитотоксическая гипоксия, при которой клетки и ткани организма утрачивают способность использовать кислород. Поскольку клетка не может ассимилировать кислород, его содержание в крови может быть нормальным даже при тяжелых нарушениях функции внешнего дыхания. В результате отсутствия гипоксемии не происходит активация гуморального механизма регуляции объема легочной вентиляции по газовому составу крови. Субъективной потребности в кислороде нет. Возникает парадоксальная и опасная по своим последствиям клиническая ситуация, у пациента острая фаза одной из тяжелых форм ТБ (например, казеозная пневмония или генерализованный туберкулёз). Прогноз для жизни – скорее плохой. На фоне тяжелой интоксикации происходит блокада внутриклеточного пути переноса кислорода из крови к митохондриям клеток. Нарушение аэробного дыхания и разобщения процессов окисления и фосфорилирования сопровождается энергодифицитом. Между тем, компенсаторные механизмы организма не функционируют, так как дыхательный центр омывается хорошо оксигенированной кровью. При этом субъективное ощущение нехватки воздуха у больного отсутствует[54,177,178,179]. Влияние свинца на систему крови характеризуется как общими, так и специфическими проявлениями. Механизм токсического действия свинца на кровеносную систему многокомпонентный. Свинец угнетает ферменты, которые участвуют в синтезе гема и глобина. Как результат – уменьшение количества гемоглобина, влияние на эритропоэз, появление базофильной зернистости. Нарушение синтеза порфиринов и, как следствие, накопление железа и α -аминолевуленовой кислоты может быть одной из причин активации оксидативного стресса и перекисного окисления липидов, а также может обуславливать зафиксированные изменения циркуляционных депо стабильных метаболитов оксида азота, возможно, за счет

повышенного образования динитрозольных комплексов железа, нарушая основные механизмы его регуляции[76,77,160,161,162]. Прямое цитотоксическое действие свинца приводит к уменьшению продолжительности жизни клеток крови и к морфофункциональным изменениям последних. Токсические дозы свинца также нарушают эритропоэз, угнетают активность фермента феррохелатазы, в результате чего в ретикулоцитах костного мозга происходит накопление железа в форме ферритина. Анемия при свинцовых интоксикациях всегда сопровождается увеличением количества сидеробластов костного мозга[22,110,163,164]. К действию свинца даже в низких концентрациях высокочувствительной является система гемостаза. В экспериментах установлено повышение активности гемостаза, развитие синдрома гиперкоагуляции и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, угнетение фибринолитической активности, что свидетельствует об активации тромбообразования[41,167,168,169].

Следствием гемотоксического действия свинца является развитие анемии, гипоксии в организме человека, активация свободно-радикального окисления и оксидативный стресс, который обуславливает реализацию вазо- и иммунотоксического действия этого металла. Свинец, как и другие ТМ, в том числе и кадмий, оказывает негативное воздействие на иммунную систему организма. На сегодняшний день доказаны основные механизмы иммунотоксического действия этого металла. Установлено, что низкие концентрации свинца стимулировали фагоцитарную активность нейтрофилов и образование активных форм кислорода в фагоцитах, повышение активности Т-хелперов и В-лимфоцитов, в то время как высокие концентрации угнетали данные показатели. В экспериментах *in vitro* и *in vivo* показано нарушение пролиферации лимфоцитов, синтеза антител и продукции регуляторных цитокинов[22,73,77,165]. Иммуносупрессивный эффект заключается в снижении показателей неспецифической резистентности и иммунологической реактивности, следствием чего является повышение чувствительности организма к инфекционным агентам (вирусы, бактерии, грибки) и развитие неопластических

процессов. Свойства иммуносупрессоров характерны для большинства химических веществ, которые нарушают процессы клеточного деления, дифференцировки и синтеза белка[19,39,159,160]. Иммуномодулирующие свойства свинца и его соединений достаточно интенсивно изучаются в течение последних 20 лет. Первые работы были посвящены исследованию влияния свинца на резистентность организма животных к инфекционным агентам: *Salmonella typhimurium*, *Listeria monocytogenes* и некоторых вирусов[39,156,157]. В дальнейших работах было показано, что повышение чувствительности организма животных к вирусной и бактериальной инфекции обусловлено способностью свинца снижать продукцию интерферона, бактерицидную активность макрофагов и нейтрофилов. В экспериментах на животных установлено, что ионы свинца способны усиливать "кислородный взрыв" в фагоцитах. Этот феномен может служить фактором, который под действием свинца повышает уровень радикалов кислорода с последующей активацией процессов перекисного окисления липидов, повреждением мембран клеток, в том числе иммунокомпетентных. У крыс, получавших с пищей свинец, наблюдали изменения клеточного иммунитета, которые характеризовались подавлением пролиферации Т-лимфоцитов в ответ на митогены конканавалин А и фитогемагглютинин и гуморального иммунитета, что проявлялось подавлением синтеза антител[20,39,155,158]. Причиной нарушения продукции антител авторы объясняют влиянием данного металла непосредственно на функцию В клеток, снижение их активности в ответ на митоген липополисахарид.

По результатам иммунологического обследования у работников, контактировавших в условиях производства с соединениями свинца, были обнаружены изменения иммунного статуса, характеризовались они подавлением фагоцитарной активности нейтрофилов крови, снижением титра лизоцима в слюне, изменением аутомикрофлоры кожи. Отмечалась преимущественно супрессия функции Т-клеток, угнетение пролиферативной активности лимфоцитов крови в ответ на митогены, уменьшение титра комплемента в сыворотке крови и секреторный иммуноглобулин А в слюне[19,20,21,68].

Вышеперечисленные изменения иммунологической реактивности проявлялись ранее, чем давали о себе знать клинические и биохимические признаки свинцовой интоксикации. По данным исследований у лиц, имеющих повышенные уровни данного металла в крови, обнаружены сдвиги в соотношении регуляторных Т-лимфоцитов, а именно увеличение количества клеток CD4 (Т-хелперов) и снижение числа CD8 (Тсупрессоров)[39,150,151,152]. Профессиональная экспозиция свинцом приводила к подавлению неспецифической резистентности организма работающих к бактериям и увеличивала уровень их заболеваемости острыми респираторными инфекциями. В зарубежной литературе также встречаются данные, которые говорят о повышенных рисках развития туберкулезной инфекции у людей с умеренной свинцовой интоксикацией[122,153,154]. Авторы высказали предположение, что выявленные нарушения могут быть обусловлены прямым цитотоксическим эффектом свинца относительно фагоцитирующих клеток. Данное предположение было подтверждено опытами *in vitro*, где показано, что предварительная инкубация нейтрофилов крови человека со свинцом приводила к подавлению их функциональной активности – хемотаксиса и фагоцитоза[6,140,141]. Контакт работников аккумуляторного производства со свинцом вызвал подавление пролиферативной активности лимфоцитов крови и синтеза иммуноглобулинов[68,142,143,144]. Отравление Cd происходит, в основном, через курение табака или поглощение сигаретного дыма при пассивном курении, а также в результате употребления зараженных овощей и зерна. Более 50% Cd, поступающего в организм, накапливается в корковом веществе почек. Хронические воздействия низких доз Cd могут привести к повреждению почек и хрупкости костей[127,145,146]. Биологические периоды полураспада Cd в коре почек и Pb в костной ткани составляют десятилетия. Содержание этих металлов в крови отражает их текущее экзогенное воздействие и хроническую эндогенную экспозицию в результате накопления в организме[128,147,148]. В ряде исследований [102,138,139,149] оценивали связь между концентрацией Cd в моче и снижением способности к обучению детей в возрасте 6-15 лет с использованием

данных Программы NHANES в США (1999-2004 гг). Результаты показали, что дети, у которых были более высокие концентрации Cd в моче, имели повышенный риск снижения способности к общему обучению, повышению дефицита внимания и гиперактивности. На основании полученных данных был сделан вывод о том, что низкий уровень воздействия экологического Cd может иметь неблагоприятные последствия для нейropsychического развития детей .

Внимание исследователей к воздействию кадмия на иммунную систему выросло в последние годы в связи с увеличением объемов его использования в современной промышленности, в частности атомной и ракетной технике, автоматике, при производстве специальных сплавов, полимеров и др. Следует отметить, что проблемам иммунотоксических свойств кадмия в зарубежной и отечественной литературе в основном посвящены экспериментальные работы. Так, показано, что кадмий при поступлении в организм животных снижал фагоцитарную активность макрофагов легких, подавлял резистентность организма к вирусным инфекциям, вызывал супрессию активности НК-клеток[19,56,137,138]. Важным компонентом функции внешнего дыхания является состояние бронхиальной проходимости и мукоцилиарного аппарата. Процесс очищения (клиренс) бронхиальной системы начинается с поверхностей альвеолярных стенок, он осуществляется при помощи альвеолярных макрофагов[54,130,131]. Функция последних страдает при интоксикации организма ТМ, что еще раз указывает на взаимосвязь данных факторов с ростом заболеваемости населения ТБ.

В настоящее время широко изучаются последствия для здоровья сочетанного воздействия химических веществ, которые являются токсичными при их поступлении в организм путем ингаляции или приема пищи. Актуальным вопросом является исследование сочетанных эффектов свинца и кадмия как наиболее распространенных ксенобиотиков. Так, эпидемиологические исследования в США (1999-2008 гг.) показали, что сочетанное воздействие свинца и кадмия является фактором риска увеличения артериального давления(АД), Рb являлся фактором химического стресса с повышением

диастолического АД [133,132,182]. В серии исследований [133,134,135,217,218] на 80 крысах линии SD путем перорального введения определяли влияние острого субхронического воздействия смеси ацетата свинца и хлорида кадмия в дозах 29,96,89,88 и 269,65 мг/кг массы тела в течение 90 дней. Крысам контрольной группы перорально вводили воду. Кровь брали каждые 30 дней для определения физиологических и биохимических показателей. Показано, что в опытных группах вначале происходило достоверное увеличение, а затем уменьшение количества лейкоцитов, эритроцитов, концентрации гемоглобина, постоянное увеличение за всё время эксперимента показателей состояния печени: аланинаминотрансферазы, и снижение глутамат–пируват–трансаминазы в сыворотке. Развивалась микроцитарная гипохромная анемия, повреждение печени и почек в той или иной степени. Некоторые аспекты, касающиеся теории комбинированной токсичности на примере субхронической экспериментальной интоксикации свинцом и кадмием были продемонстрированы в исследовании [129,136,205]. Крысы подвергались внутрибрюшному воздействию (3 раза в неделю суммарно до 20 инъекций) солей данных металлов в дозах эквивалентных 0,05 LD₅₀ отдельно или в сочетании. Токсические эффекты были оценены более чем по 40 функциональным, биохимическим и морфометрическим индексам. Анализ результатов показал наличие аддитивного эффекта при комбинированном воздействии свинца и кадмия. Показано [118,120,121], что комбинированное влияние этих металлов, особенно в низких дозах, может привести не только к кумулятивным или синергическим эффектам, но также к усилению повреждающего действия других компонентов окружающей среды, например, ультрафиолетовых лучей, что имеет место во многих областях промышленной сферы. Политропный характер токсического воздействия свинца и кадмия по мнению многих авторов особенно проявляется в почках, печени и органах репродуктивной системы, которые являются органами – мишенями для этих металлов. Так, субхроническое сочетанное воздействие ацетата свинца и хлорида кадмия индуцировало окислительный стресс и экспрессию генов металлотионеина (MT) в печени и почках крыс, что свидетельствует о выраженной

опасности для окружающей среды сочетанного воздействия малых доз этих соединений[107,122]. В указанных органах происходило значительное ($p<0,01$) увеличение уровня малонового диальдегида и снижение уровня восстановленного глутатиона, супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы. При этом мРНК металлотионеина значительно увеличилась ($p<0,01$) в печени и почках крыс. Кроме того, уровни экспрессии мРНК МТ-1 и мРНК МТ-2 отличались в печени и почках. Результаты показывают, что МТ может быть биохимическим экологическим показателем наличия индуцированного окислительного повреждения печени и почек при сочетанном воздействии свинца и кадмия.

Исследования[39,123,124] показателей клинического иммунитета показали, что у крыс с моделируемым токсическим поражением солями кадмия и свинца наблюдаются выраженные нарушения со стороны клеточного звена иммунитета крови в виде Т-лимфоцитопении, дисбаланса субпопуляционного состава Т-лимфоцитов с преимущественным уменьшением Т-супрессоров, увеличение иммунорегуляторного индекса и изменения содержания общих В-лимфоцитов. Существенному подавлению клеточного звена иммунитета подверглись крысы с комбинированным поражением солями тяжелых металлов.

Экспериментально доказано, что ионизированный коллоидный и связанный с белком свинец в равной степени может проникать в клетки. L-цистеин образует со свинцом тиоловый комплекс, который захватывается глиальными клетками и нейронами. Первоначально повреждаются астроциты. При длительном действии свинца нарушается синаптическая передача в нейронах за счет нарушения обмена кальция в клетках путем свинец-кальциевого взаимодействия, что приводит к ухудшению диффузии кальция и накоплению свинца в клетках. Свинцово-кальциевое взаимодействие приводит к снижению уровня дофамина и серотонина. Свинец также может оказывать нейротоксическое действие за счет вытеснения цинка из богатых тиоловыми группами соединений, которые предупреждают апоптическую гибель клеток [125,126,127,151].

Экспериментально исследованы морфофункциональные изменения головного мозга при хроническом воздействии на организм малых доз свинца.

Так, через месяц после начала эксперимента, у крыс в коре и подкорковых структурах имел место умеренный отек вещества мозга, умеренная гиперплазия глии, структура миелиновых волокон мало отличалась от структуры миелиновых волокон контрольной группы крыс. В конце эксперимента морфологические изменения в головном мозге крыс характеризовались выраженным отеком его вещества во всех отделах и нарушением микроциркуляции из-за сужения сосудов микроциркуляторного русла и уменьшения количества активно функционирующих капилляров. В нейронах коры головного мозга наряду с реактивными изменениями часто оказывались и деструктивные. Среди типичных изменений – отек перинейрональных и перикапиллярных отростков нейронов. Выраженным структурным изменениям подверглись миелиновые волокна, треть из них приобрела признаки деструкции. В динамике интоксикации в различных структурах мозга крыс увеличивается спектр морфологических изменений, что свидетельствует о деструктивном характере действия [22,36,76,128].

Проблема воздействия свинца на сердечно–сосудистую систему сложная и недостаточно исследованная. Установлено, что ее повреждения возникают изолированно и во взаимодействии с другими нарушениями в организме. Кардиотоксический эффект свинца реализуется как косвенно, так и непосредственным влиянием на сердце и сосуды. В механизме реализации кардиотоксического эффекта значительную роль играет влияние свинца на вегетативную нервную систему, а также рецепторы сосудистой стенки. При этом повышается тонус симпатического отдела вегетативной нервной системы, происходит нарушение нейротрансмиссии, электрической активности в симпатических ганглиях, а также происходят в основном гипертензивные реакции как проявление вегетососудистой дистонии [76,98,119,137]. Выявлена коррелятивная зависимость между содержанием свинца в крови и артериальным давлением у мужчин, высокое содержание определено в группе с повышенным диастолическим давлением у взрослых при концентрации свинца выше 100 мкг/дл и у детей при концентрации металла в крови, превышающей 60 мкг/дл, выявлены такие симптомы дегенеративно-воспалительных изменений в миокарде, как

нарушение атриовентрикулярной и внутрижелудочковой проводимости, предсердные и желудочковые аритмии, нарушения процессов реполяризации желудочков. У работников, которые имели профессиональный контакт со свинцом, выявлены электрокардиографические признаки гипоксии, дегенеративные изменения коронарных артерий, пролиферация периваскулярной соединительной ткани, уменьшение толерантности к физической нагрузке, нарушение функции сердечно-сосудистой системы при физической нагрузке [113,114,184].

При хроническом ингаляционном воздействии пыли люминофора, содержащего фталат свинца, в тканях печени и легких выявляются частицы люминофора. На фоне сосудистых изменений возникают воспалительные и дистрофические процессы, степень выраженности которых зависит от концентрации люминофора. В легких безвоздушные участки чередуются с эмфизематозно измененными. В бронхах среднего и мелкого калибра наблюдается пролиферация многорядного мерцательного эпителия с формированием соединительнотканых сосочковых выростов, выстланных многорядным эпителием с резко выраженным дискариозом и гиперхроматозом. В тканях воздухоносных путей развивается отек, гипертрофия и зернистая дистрофия гладкомышечных клеток, по ходу бронхов происходит новообразование коллагеновых волокон, приводящих к развитию фиброзных изменений. Морфологические изменения в печени носят выраженный токсический характер, приводящий к воспалительным и дистрофическим процессам. Изменения в печени начинаются с нарушения кровообращения в виде полнокровия, расширения и повышения проницаемости сосудов, что приводит к дистрофическим изменениям гепатоцитов, вплоть до появления очагов некроза. Внутри долек центральнолобулярно, в перипортальных зонах выявляются полиморфноцитарные инфильтраты, более крупные в области триад. Вокруг центральных вен, по ходу синусоидных капилляров, на периферии классических печеночных долек отмечаются явления фиброза. Наблюдаемые изменения во всех

тканях свидетельствуют о кумулятивных и фиброгенных свойствах фталата свинца[60,61,62,115].

ЖКТ является первым звеном при алиментарном поступлении свинца в организм. Действие свинца на ЖКТ может быть связано с двумя моментами: во-первых, свинец поступает в организм путем всасывания в кишечнике, осуществляя патогенное воздействие на его структуру; во-вторых, пищеварительная система является одним из промежуточных путей выведения токсиканта из организма. При отравлении свинцом часто наблюдаются явления дискинезии тонкого и толстого кишечника, сопровождающейся расстройствами всасывающей и моторно-эвакуаторной функций. Крайним их проявлением является свинцовая колика[76,116,117,136]. Свинцовая интоксикация прежде всего вызывает ряд структурных перестроек в стенке тонкой кишки. Установлены морфологические изменения, характеризующиеся воспалительными дистрофическими явлениями, при которых утолщается надэпителиальный слой слизи. Связывая избыток свинца, слизь препятствует его всасыванию. В эпителии слизистой оболочки тонкой кишки наблюдаются признаки зернистости и вакуольной дистрофии, отек цитоплазмы клеток с формированием в них очагов некроза. В криптах отмечается значительное увеличение апоптозных телец. На фоне свинцовой интоксикации снижается активность ферментов, а именно амилазы, что является следствием ингибирования их активности за счет реакции металла с SH- группами, за счет чего нарушаются процессы пристеночного пищеварения[110,118,136]. Одним из эффектов воздействия свинца на ЖКТ является его гепатотоксическое действие. Свинец через воротную вену поступает в печень, где накапливается в гепатоцитах, преимущественно в ядерной, микросомальной и митохондриально-лизосомальной фракциях, нарушая целостность их мембран. За счет энзимопатического действия свинца нередко развивается токсический гепатит, что приводит к выраженной функциональной недостаточности органов. В гепатоцитах свинец частично подвергается метаболизму под действием внутриклеточных ферментов и образует комплексные соединения с желчными кислотами. В таком виде он с током желчи выделяется в

тонкий кишечник Поражение печени свинцом проявляется повышением активности ферментов в крови, в частности, аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), γ -глутамил-транспептидазы (ГГПТ) и щелочной фосфатазы. Повышение активности ферментов происходит при отравлении свинцом как в макродисперсной, так и в наноформе[42,76,109]. Рост активности ферментов АСТ, АЛТ, ГГПТ доказан в эксперименте с отравлением ацетатом свинца беременных и небеременных крыс, что является доказательством токсического повреждения печени[42,107,108].

Почки, наряду с ЖКТ, являются основным органом выведения свинца. Ими выводится до 90% общего содержания этого металла в организме. Обладая значительной нефротоксичностью, соединения свинца нарушают деятельность почек и приводят к существенным функциональным изменениям этого органа, вследствие чего развивается свинцовая нефропатия[100,101,102,219]. Токсическое поражение почек связано с прямым действием свинца на почечную ткань, при этом преимущественно повреждаются дистальные отделы нефрона, развиваются дистрофические дегенеративные изменения эпителия канальцев, некроз. Токсическое действие обусловлено накоплением в клетках ионов кальция и свободных кислородных радикалов, которые разрушают мембраны субклеточных компонентов, в частности митохондрий [85,103,139]. Кроме того, свинцовая нефропатия связана с ишемическими изменениями в клубочках, сморщиванием почечной капсулы. Осложнением нефротоксического действия свинца является артериальная гипертензия и гиперурикемия, в результате может наблюдаться прогрессирование почечной недостаточности[85,104,105]. Экспериментально установлены изменения хроноритмов функционального состояния почек при интоксикации свинцом. Так, при введении крысам хлорида свинца доказано, что свинец вызывает повреждения почечных транспортных систем, в первую очередь это проявляется повышением экскреции натрия. Происходит снижение среднесуточных ритмов диуреза и клубочковой фильтрации. Дисинхроноз кислотовыделительной функции почек отражает высокую экскрецию титруемых

кислот и аммиака, а также свинец угнетает выведение активных ионов водорода, поэтому кислотность мочи смещается в щелочную сторону[85,106,139].

Исследованиями установлено повреждающее действие свинца на генетический материал, его непосредственное гонадотоксическое действие и негативное влияние на репродуктивную функцию[2,3,99,145]. Результаты исследований спермы у мужчин, уровень свинца в крови которых был > 50 мкг/дл, показали, что у 49% выявлено уменьшение средней концентрации сперматозоидов. Также исследования показали изменение их формы и подвижности[4,5,97,98,145]. У мужчин, работающих со свинцом, зарегистрировано увеличение количества хромосомных aberrаций, снижение либидо и уровня тестостерона в плазме крови, а также морфологические изменения в семенных железах, нарушение морфологии сперматозоидов. Также наблюдается повреждение репродуктивной системы мужчин на гипоталамо-гипофизарном уровне[1,6,96,139]. Экспериментальными данными доказана способность свинца проникать через гематоплацентарный барьер. Проницаемость гематоплацентарного барьера не является постоянной величиной в течение беременности, свинец начинает проникать через барьер на 12-14 неделе беременности. При очень высоких уровнях данного металла в крови свинец влечет abortивное действие. При более низких уровнях свинца в организме матери происходит накопление его в тканях плода, что приводит к преждевременным родам, низкой массе плода при рождении. Есть данные, свидетельствующие о неврологических нарушениях у детей, рожденных женщинами, в крови которых содержание свинца было больше 10 мг/дл[7,87,120,142,145].

Также одним из актуальных вопросов является действие микро и наночастиц неорганических соединений свинца на организм человека. В ряде оригинальных исследований[8,87,94,95,142] были получены данные о действии наночастиц свинца (НЧ) (PbS) размерами 12,5 нм, которые в миокарде подопытных крыс часто вызывали расширение просветов и полнокровие мелких интрамуральных артерий, вен и капилляров, что вызывало отек интерстициальной

соединительной ткани. Такие изменения свидетельствуют о нарушении в системе микроциркуляции миокарда, которые определяли развитие дистрофии кардиомиоцитов в виде отека их саркоплазмы, а также фрагментации и лизиса миофибрилл. Следует отметить, что на фоне дистрофических изменений в миокарде часто имело место развитие компенсаторно-приспособительных реакций в виде компенсаторных перестроек, которые были направлены на поддержку тканевого гомеостаза и проявлялись гипертрофией кардиомиоцитов и / или их ядер. В таких случаях в кардиомиоцитах при увеличении размеров ядра часто наблюдали выраженную извитость контура ядерной мембраны, что обеспечивало увеличение площади контакта ядра и цитоплазмы, а также обмена между ними. При действии на неповрежденную кожу крыс НЧ PbS размером 100 нм в миокарде, так же как и при воздействии НЧ меньшего размера, выявляли отек интерстициальной соединительной ткани, который сопровождался набуханием и расслоением коллагеновых волокон. При этом, по сравнению с действием НЧ PbS меньшего диаметра, в интима артерий и вен мелкого калибра (диаметром до 50 мкм) проявлялись мелкие очаги подэндотелиального отека, что приводило к нехарактерной для данного типа клеток перпендикулярной к базальной мембране ориентации ядер этих клеток. При гистологическом исследовании печени крыс, подвергавшихся длительному действию на неповрежденную кожу различных по размеру НЧ PbS, у них, в отличие от контрольных крыс и животных, которые подвергались действию тригидрата ацетата свинца (ТГ АС), часто выявляли расширение и полнокровие центральных вен и синусоидальных капилляров, сопровождавшееся гиперплазией и гипертрофией звездчатых ретикулоэндотелиоцитов (ЗРЭ, клеток Купфера), в цитоплазме которых отмечали накопления мелких кристаллоподобных включений. Вместе с тем, в отличие от воздействия ТГ АС, действия НЧ PbS размером 12,5 нм сопровождалась отеком цитоплазмы и ядер гепатоцитов 3-й зоны печеночных ацинусов, а нередко - развитием зернистой дистрофии цитоплазмы [9,90,91,92,93].

В почках крыс при длительном воздействии на неповрежденную кожу НЧ PbS размером 12,5 нм, в отличие от контроля и действия ТГ АС, выявляли расширение и полнокровие перитубулярных капилляров, просветов капсул почечных телец, а также капилляров почечных клубочков, преимущественно юкстамедулярных нефронов, что указывает на их большую функциональную активность, благодаря чему они в первую очередь реагируют на изменения внутренней среды. При этом эндотелий клубочковых капилляров часто испытывал дистрофические изменения. В ходе проведенных экспериментальных исследований было установлено, что длительное нанесение на неповрежденную кожу крыс НЧ PbS размером 12,5 нм и 100 нм в отличие от ТГ АС, средний размер частиц которого равен 700 нм, сопровождается резорбцией НЧ через неповрежденную кожу, обеспечивающей процесс их всасывания в организм и поступления к органам-мишеням, где НЧ способны проявлять эффект токсического действия.

Основываясь на изменениях, возникающих под действием тяжелых металлов, все чаще отмечают связь между действием факторов окружающей среды и ростом заболеваемости различными нозологическими формами. Экологическая и социальная комфортность проживания населения формируются при влиянии как природных, так и социально-экономических условий и особенно ярко их влияние проявляется на локальном уровне. Всесторонний интерес к таким понятиям как "условия окружающей среды", "состояние окружающей среды", "качество окружающей среды", "комфортность среды обитания" подчеркивают актуальность рассмотрения и исследования медико-экологических факторов и их влияния на здоровье человека. Качество жизни человека и уровень его здоровья являются основными критериями экологического благополучия территории. В настоящее время здоровье рассматривается как индикатор соответствия экологических характеристик, так как реакция человека на изменения окружающей среды выражается в форме различных экологически обусловленных заболеваний [10,11,88,89]. Так, в исследованиях [12,13,58,59,87] был проведен анализ связи заболеваемости населения туберкулезом органов дыхания с

экологическими и социально–экономическими факторами. Показано, что причины мозаичного распределения заболеваемости могут быть связаны с различиями социально–экономических и экологических условий проживания населения. Выявлена отрицательная связь заболеваемости с номинально начисленной среднемесячной заработной платой на одного работающего и стоимостью основных фондов отраслей экономики на душу населения : чем ниже заработная плата населения и стоимость основных фондов отраслей экономики, тем выше вероятность иметь высокую заболеваемость туберкулезом на данной территории. Заболеваемость туберкулезом сопряжена также с расходами на здравоохранение. Высокий уровень вложений в медицинскую отрасль обеспечивает населению качественную и своевременную помощь и снижение заболеваемости. Это перекликается с полученными данными о положительной связи заболеваемости туберкулезом с такими показателями, как нагрузка на одного врача и первичное выявление заболеваний органов дыхания. Заболеваемость туберкулезом уменьшается при увеличении вкладов государства в образование, возможно в связи с тем, что более образованные люди склонны вести здоровый образ жизни и более ответственно относятся к своему здоровью и быту. Обнаружена отрицательная связь показателей заболеваемости туберкулезом с плотностью населения на землях застройки. С одной стороны, чем выше плотность населения, тем выше риск инфицирования, а с другой – выше уровень благоустройства и оказания качественной медицинской помощи. В данном случае фактор «плотность населения на землях застройки» выступает как интегральный показатель степени благоустройства территорий : чем выше плотность населения, тем выше уровень благоустройства и ниже заболеваемость. Это подтверждает выявленная отрицательная связь заболеваемости туберкулезом с удельным весом жилищ, оборудованных центральным отоплением : чем большее число квартир оборудовано центральным отоплением, тем ниже заболеваемость [14,15,33,40,59].

Выявлена связь заболеваемости туберкулезом с демографическими показателями, характеризующими смертность и старение населения.

Люди пожилого возраста являются группой риска для возникновения многих заболеваний, в том числе и туберкулеза, а туберкулез вносит существенный вклад в общую смертность населения.

Загрязнение окружающей среды повышает уровень заболеваемости населения примерно на 20–30% [16,17,69,80,81]. Длительное воздействие даже небольших концентраций вредных веществ вызывает функциональные, а затем и морфологические изменения в организме. Это способствует нарушению репарационных процессов и влияет на особенности туберкулезного процесса с тенденцией к затяжному, хроническому течению [18,19,30,72,82]. В условиях возрастающего загрязнения окружающей среды, массивного воздействия на организм человека разнообразных химических веществ и соединений становится очевидной необходимость изучения заболеваний органов дыхания, в том числе туберкулеза легких, с позиции фтизиопульмонологической экологии. В последние годы все большее внимание исследователей привлекает вопрос, касающийся патологии сурфактантной системы легких, так как большая дыхательная поверхность имеет постоянный контакт с вредными примесями атмосферного воздуха, а также отмечается угнетение иммунной системы и соответственно повышение восприимчивости к этиологическим факторам заболеваний органов дыхания [32,83,84]. Проведенный анализ показывает, что несмотря на то, что туберкулез – инфекционное и социально-значимое заболевание, заболеваемость находится в определенной зависимости от экологического неблагополучия окружающей среды. Поэтому увеличение заболеваемости туберкулезом можно рассматривать как биологический эффект на ухудшающуюся экологическую обстановку [20,21,70,85,86].

В ряде исследований уделяется внимание связи формирования хронических болезней ЛОР–органов с антропогенной нагрузкой окружающей среды. Формирование хронических болезней ЛОР-органов происходило на фоне высокой заболеваемости острыми респираторными инфекциями, острыми бронхитами и бронхолитами. Перечисленная патология коррелирует с качественными и количественными характеристиками антропогенного загрязнения окружающей

среды города и с условиями проживания[22,23,31,71,73]. В изучаемые годы установлены прямые корреляционные зависимости между уровнем заболеваемости хроническими болезнями носа (хронический фарингит, нозофарингит, синусит, ринит) населения и среднегодовыми концентрациями формальдегида ($\rho = 0,90$), бензола ($\rho = 0,96$), ацетальдегида ($\rho = 0,85$) в атмосферном воздухе. Выявлены статистически достоверные прямые корреляции между заболеваемостью хроническими болезнями носа (хронический фарингит, нозофарингит, синусит, ринит) и среднегодовыми показателями загрязнения воды поверхностного водосточника (среднегодовыми концентрациями фенола ($\rho = 0,94$), меди (Cu) ($\rho = 0,93$)). Установлена прямая корреляционная связь между заболеваемостью хроническими болезнями носа (хронический фарингит, нозофарингит, синусит, ринит) и содержанием в почве суммарных пестицидов ($\rho = 0,92$), свинца (Pb) ($\rho = 0,91$) и суммарного показателя загрязнения почвы ($\rho = 0,82$).

Изучали связь между воздействием пассивного курения (ПК) и психическим здоровьем детей в Шотландии. Обследован 901 некурящий ребенок в возрасте 2,5-8,3 лет. Психологический дистресс оценивали с помощью скринингового опросника «Сильные стороны и трудности» (SDQ), который широко используется для выявления детей (3-16 лет) с проблемами психического здоровья. Воздействие табачного дыма определяли по уровню в слюне алкалоида котинина, который является метаболитом никотина, обладает ноотропным и антипсихотическим эффектом и используется как биомаркер воздействия табачного дыма. 40% образцов слюны у детей, которые подвергались воздействию факторов ПК, показали высокий уровень котинина (0,70 нг/мл). Дети с еще более высоким уровнем котинина в слюне проживали в районах с большей социально-экономической депривацией. Был доказан эффект "доза-реакция" по всем группам детей, подвергавшихся воздействию ПК ($p > 0,001$), при этом сильнейшую ассоциацию с уровнями котинина демонстрировали гиперактивность и расстройство поведения. Эти ассоциации оставались статистически значимыми даже после поправки на возможное вмешательство факторов, включая

социальную депривацию, индекс массы тела, наличие хронических заболеваний и слабую физическую активность[24,74,75,132]. ПК является также причиной увеличения частоты развития гериатрических синдромов хрупкости у пожилых людей. Исследования проводили среди 2059 некурящих взрослых в возрасте ≥ 60 лет. Воздействие табачного дыма оценивали по концентрации в сыворотке крови котинина. Синдром хрупкости устанавливали по модифицированному критерию Фрида. Средняя концентрация котинина в сыворотке крови у некурящих пожилых людей была 0,095 (0.035-0.211) нг/мл. Распространенность синдрома хрупкости составила 6,0%. Наибольшее увеличение частоты хрупкости наблюдалось у участников, с которыми проживали от 2-х и больше курильщиков. Делается вывод о том, что необходимы дополнительные усилия, чтобы защитить пожилых людей от табачного дыма, особенно у себя дома и в других районах, не охваченных правилами для курения[25,76,77,127]. Изучена взаимосвязь ПК и случаев смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и проведена оценка степени этой ассоциации с наличием циркулирующих маркеров воспаления и гемостаза. У 13443 обследованных, живших в Англии и Шотландии (возраст $53,5 \pm 12,6$ лет, среди них 52,3% женщин), измеряли котинин в слюне и биомаркеры ССЗ (С-реактивный белок и фибриноген в сыворотке крови). 20,8% обследованных имели значительную подверженность ПК и, соответственно, повышенный уровень котинина в слюне (в диапазоне от 0,71 до 14,99 нг/мл). За период наблюдения (в течение 8 лет) был отмечен 1221 случай смерти, из которых 364 случая – от ССЗ. Воздействие ПК сопровождалось изменениями показателей С – реактивного белка, системы свертывания крови, что объясняло причину 48% случаев смерти от ССЗ. Был сделан вывод о том, что наличие воспаления у здоровых участников, подвергающихся воздействию ПК, отчасти объясняет повышенный риск смертности от ССЗ[27,26,78,79,133].

Проведены эпидемиологические исследования связи между объективными показателями воздействия ПК и широкого спектра факторов риска ишемической болезни сердца (ИБС), связанных с активным курением, для уточнения путей, через которые ПК может воздействовать на повышение риска ИБС. Обследовали

5029 пожилых мужчин и женщин (в возрасте 59-80 лет) в Великобритании. Учитывались курение, поведенческие и демографические данные. В сыворотке, из образцов крови обследованных, определяли содержание маркеров воспаления, гемостаза и эндотелиальной дисфункции. Показано, что активные курильщики имели в крови более низкий уровень альбумина, более высокий уровень триглицеридов, С-реактивного белка (CRP), интерлейкинов (IL-6 и IL-18), лейкоцитов, фибриногена, эндотелиального маркера – фактора фон Виллебранда (VWF), тканевого активатора плазминогена (t-PA) и более высокую вязкость крови, чем те, которые не курили, но подвергались воздействию ПК. У последних сывороточные уровни котинина имели положительную связь с количеством CRP, фибриногена, фактором VWF и обратную связь с количеством альбумина после корректировки на возраст, пол, социальные и поведенческие показатели. У подверженных ПК различия в количестве CRP, фибриногена, альбумина и котинина в сыворотке составляли от одной трети до половины тех величин, которые наблюдались у активных курильщиков, но величины VWF и t-PA были полностью сопоставимы. Влияние табачного дыма на воспалительные и гемостатические маркеры наблюдалось на очень низких уровнях воздействия (будучи очевидным уже при уровне котинина ниже 0,7 нг/мл). Учитывая известные данные о сильных ассоциациях CRP, VWF, t-PA и риском ИБС, что характерно также для активных курильщиков, потенциальное воздействие ПК при уровне котинина $\leq 0,05$ или $> 0,7$ может оказывать существенное влияние на развитие ИБС у некурящих людей. Полученные данные подтверждают тот факт, что сердечно-сосудистая система очень чувствительна к ПК, о чем свидетельствует динамика маркеров активации тромбоцитов и воспаления: уровни фибриногена, VWF и t-PA. Таким образом, несмотря на гораздо большее воздействие табачного дыма при активном курении, эндотелиальные, воспалительные и гемостатические маркеры, связанные с риском ИБС, показывают выраженную ассоциацию с ПК того же направления, которое имеет место у активных курильщиков[28,29,55,69,136].

Наряду с воздействием ПК, эффекты экологического Pb и Cd также увеличивают риски целого ряда возрастных хронических заболеваний, включая ССЗ, заболевания почек и остеопороз, что, в свою очередь, способствует развитию гериатрических синдромов хрупкости, характеризующихся снижением физиологического резерва в нескольких системах организма и пониженной способностью справляться с острыми стрессами. Обследованы лица в возрасте ≥ 60 лет, у которых были определены Pb в крови ($n = 5272$) и Cd в моче ($n = 4887$). Заболеваемость определялась по наличию следующих критериев: истощение, низкая масса тела, низкая физическая активность, физическая слабость и медленная скорость ходьбы. Диапазоны концентрации Pb в крови и Cd в моче составляли 3,9 мкг/дл (2,9-4,9) и 0,6 мкг/л (0,4-0,91), соответственно. Распространенность перечисленных выше синдромов среди обследованных составляла 7,1%. Было установлено, что у пожилых людей именно концентрация Pb в крови, но не Cd в моче, имела прямую связь с рядом характеристик гериатрического синдрома, а именно, частотой истощения, физической слабостью и медлительностью[30,31,60,61,128].

Определяли связь между содержанием Pb и Cd в крови и вестибулярной дисфункцией среди взрослого населения США (5574 человек в возрасте ≥ 40 лет) по данным NHANES (1999-2004 гг.), для оценки которой использовали позу Ромберга. Результаты показали, что содержание Pb и Cd в крови напрямую коррелирует с нарушением баланса и наличием вестибулярной дисфункции[32,33,62,63,163]. По данным экологических исследований в США раздельное и сочетанное воздействие Pb и Cd является также фактором риска потери слуха в пожилом возрасте[34,35,64,65,100].

Воздействие Pb и Cd может способствовать повышению окислительного стресса и воспалению легких, которое клинически проявляется как хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ). Оценивали связь между наличием ХОБЛ и концентрацией в сыворотке крови Pb и Cd у пожилых людей. Были использованы данные NHANES (2007-2010 гг.) в США. ХОБЛ определяли по отношению FEV1/FVC методом спирометрии. Активные курильщики имели содержание

котинина в сыворотке крови 10 нг/мл. Сывороточные уровни Pb и Cd были измерены с помощью масс-спектрометрии. Распространенность ХОБЛ среди обследованных составила 12,4%. Средние уровни Cd в группе с ХОБЛ были значительно выше, чем в контроле (0,51 против 0,33, $p < 0,001$). Точно так же, средние значения концентрации в сыворотке крови Pb были значительно выше в группе с ХОБЛ, чем в контрольной группе (1,73 против 1,18, $p < 0,001$). Кроме того, показано, что среди курильщиков понижение соотношения FEV1/FVC без изменения FVC коррелировало с увеличением концентрации в сыворотке крови Cd. Таким образом, продемонстрирована значительная связь между ХОБЛ и концентраций в сыворотке крови Pb и Cd. Кроме того, у курильщиков наблюдался эффект "доза-ответ" между возрастающей концентрацией Cd и ухудшающейся функцией легких [36,66,67,68,191].

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является сложным заболеванием, которое развивается в результате взаимодействия генетической предрасположенности и факторов окружающей среды, таких как Pb и Cd. Эти металлы накапливаются в тканях сетчатки глаза человека, что приводит к её повреждению через окислительный стресс и механизмы воспаления и приводит к развитию ВМД. Исследовали связь между содержанием Pb и Cd в крови и в моче и наличием ВМД у 5390 обследованных в возрасте старше 40 лет в рамках программы NHANES в США (2005-2008 гг.). Распространенность ВМД среди обследованных составила 6,6% (426 человек). Учитывали возраст, пол, расово-этническую принадлежность, образование и индекс массы тела. Пожилые люди с высоким содержанием Cd в крови имели более высокие шансы на развитие ВМД. Связь между Cd в моче и ВМД была сильнее выражена у неиспаноязычных белых людей. Связи между уровнями Pb в крови и ВМД не найдено [37,38,50,51,211].

При высоких уровнях воздействия Pb и Cd обладают выраженным нефротоксическим действием. У 14778 взрослых людей, обследованных в рамках программы NHANES в США (1999-2006 гг.), средние уровни в крови Pb и Cd были 1,58 мкг/дл (0,076 мкмоль/л) и 0,41 мкг/л (3,65 нмоль/л) соответственно. Определяли ассоциацию отношения шансов альбуминурии (≥ 30 мг/г креатинина)

и снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) (<60 мл/мин / $1,73$ м²) с квартилями Pb и Cd в крови. Обследованные с наивысшим квартилем Cd в крови имели почти в 2 раза больше шансов страдать альбуминурией, 32% из них имели сниженные показатели СКФ. Почти в 3 раза чаще наблюдалась вероятность иметь такие симптомы заболеваний почек одновременно по сравнению с теми, у которых обнаруживался низкий квартиль Cd в крови. Участники с высоким квартилем Pb в крови на 19% чаще имели альбуминурию, 56% из них имели большую вероятность снижения СКФ и более чем в 2 раза больше была вероятность иметь и то и другое нарушение функции почек одновременно по сравнению с теми, у кого обнаруживался низкий квартиль Pb в крови. Важно отметить, что наличие обоих металлов является очень серьезным фактором, определяющим хроническое заболевание почек, с 4-кратным увеличением шансов наличия как альбуминурии, так и снижения СКФ[39,45,52,53,55].

Исследования на животных, эксперименты *in vitro* и клинические данные свидетельствуют о том, что токсические металлы могут приводить к ослаблению иммунитета [44,54,55,56]. Воздействие Pb и Cd вызывает ухудшение врожденного и гуморального иммунного ответа и может являться причиной повышенной восприимчивости к инфекциям и развития аутоиммунных заболеваний. Иммуномодулирующие эффекты включают модификацию воспалительных реакций, увеличение цитотоксических реакций, изменение числа циркулирующих лимфоцитов, естественных киллеров (NK) и клеток памяти[43,55,57,58].

Показано также, что пренатальное влияние Cd воздействует на гены, что может лежать в основе измененной восприимчивости к инфекционным заболеваниям [41,42,49,59,186]. Проанализированы данные NHANES (1999-2012гг) об ассоциации хронических инфекций: *Helicobacter* (H) *Pylori*, *Toxoplasma* (T) *gondii*, вируса гепатита В (HBV) с содержанием в крови Pb и Cd. У обследованных с повышенными уровнями Pb и Cd в крови наблюдали статистически значимое увеличение антител к H. *pylori*, T. *gondii* и HBV. Связь между концентрациями в сыворотке Pb и Cd и серопозитивностью к H. *pylori* были ярко выражены среди детей в возрасте до 13 лет, что особенно четко

прослеживалось при наличии повышенных концентраций Pb. С каждым удвоением уровня Pb в крови наблюдалось увеличение шансов повышения примерно на 20% количества антител. Удвоение уровня Cd в крови соответствовало почти 40% увеличению серопозитивности для инфекций HBV и *H. pylori*. Эти результаты подтверждают тот факт, что тяжелые металлы оказывают разрушительное воздействие на иммунный статус [40,46,47,48,141]. Таким образом, иммуотоксичность Pb и Cd может являться ведущим фактором, который обеспечивает политропный характер их воздействия на организм, в том числе на организм детей и пожилых людей, о чем свидетельствуют изложенные выше результаты научных исследований.

Проанализировав значительный объем научных публикаций, посвященных различным вариантам и последствиям воздействия тяжелых металлов на организм человека и животных, следует подчеркнуть, что опыт профилактики данных состояний у населения техногенно–загрязненных территорий в условиях ДНР, к сожалению недостаточен и практически мало реализован. Данные о влиянии ксенобиотиков на инфекционную заболеваемость населения, в том числе и заболеваемость населения туберкулёзом легких, незначительны и требуют дополнения и обобщения.

Следовательно, обобщая данные научной литературы, которые посвящены проблеме загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами, в частности свинцом и кадмием, их соединениями и влияния их на заболеваемость населения индустриально развитых территорий и сохранения здоровья населения следует сформулировать следующие выводы по разделу 1:

- среди техногенных контаминантов окружающей среды свинец и кадмий относятся к приоритетным по критериям распространенности, стабильности, кумулятивности;
- научный опыт имеет обоснованные доказательства существенного влияния свинца и кадмия на ухудшение состояния здоровья населения;
- основным информативным методом оценки концентрации свинца в организме человека, являются биомаркеры;

- Необходима разработка метода подсчета поступления свинца и кадмия в организм человека в процессе курения.
- Необходима разработка метода прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у жителей экокризисного региона.

Таким образом, проблема изучения неблагоприятного действия свинца и кадмия, как приоритетных техногенных загрязнителей окружающей среды на заболеваемость населения туберкулёзом легких, относится к актуальным научным направлениям профилактической медицины, требующим гигиенически обоснованного внедрения профилактических мер по предупреждению экологозависимой патологии, снижению уровня заболеваемости и укреплению здоровья населения.

Публикации автора, в которых отражены вопросы раздела:

1. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения, взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечнососудистой системы : монография. Раздел 2. Медико-экологические аспекты здоровья человека [Текст] / Г. А. Игнатенко, Д. О. Ластков, А. В. Дубовая, Е. И. Евтушенко, **Д. А. Госман**, М. И. Ежелева.– Чита, 2021. – С.47-61.
2. Прогноз распространенности, заболеваемости и смертности от соматической патологии населения экокризисного региона в современных условиях [Текст] / Д. О. Ластков, М .И. Ежелева, В.В. Остренко, В. В. Попович, **Д. А. Госман** // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – приложение .– С. 15-17.
3. Превентивное питание как метод профилактики неблагоприятного влияния загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на здоровье населения донбасса [Текст] / Г. А. Игнатенко, Д. О. Ластков, М .И. Ежелева, Е. И. Евтушенко, **Д. А. Госман** // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – приложение .– С. 5-6.

РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ, ОБЪЕКТ И ОБЪЕМ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач, была разработана программа научно–исследовательских работ по гигиенической оценке особенностей распространения свинца и кадмия и разработке профилактических мероприятий по повышению адаптационных возможностей организма и снижению негативного влияния металлов на здоровье населения "Пектинопрофилактика в ДНР" в условиях одного из наиболее техногенно нагруженных промышленных городов ДНР–Донецке. Исследования проводились в течении 2014-2019 на базе кафедры гигиены и экологии ГОО ВПО "ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.ГОРЬКОГО".

Согласно программе целесообразен выбор районов наблюдения, в основу которого положено наличие значительного количества интенсивных источников промышленного загрязнения окружающей среды свинцом и кадмием, их мощность и величина удельного вклада в общий объем выбросов, а также систематичность и корректность контроля за содержанием металлов в объектах окружающей среды.

Всем требованиям в наибольшей степени отвечают такие промышленные районы города Донецка, как Буденновский (район Б.), Пролетарский (район Пр.) и контрольный Ворошиловский (район В.) Критерием выбора данных районов для проведения гигиенических исследований являлось следующее. Несмотря на то, что данные районы расположены в условиях одного города, они значительно отличаются по степени, характеру и интенсивности загрязнения почвы ТМ. Также отличия наблюдаются в уровне и структуре заболеваемости населения данных районов туберкулёзом. На территории данных районов расположено значительное количество промышленных объектов (функционирующих и остановленных), а также наблюдается интенсивное движение автомобильного транспорта.

Так, район Б. расположен на юго–востоке г.Донецка, площадь его составляет 25км², основными источниками загрязнения окружающей среды

района являются такие объекты, как шахты «Заперевальная», «Мушкетовская», № 17, № 12-18, Донецкий завод высоковольтных опор, Домостроительный комбинат, Донецкий химический завод, Будённовский ремонтно-механический завод, «Донвторцветмет», ОАО «Изоляция», Завод коксохимического оборудования, а также большое количество грузового транспорта. Также критерием выбора данного района является то, что он практически не пострадал в результате военных действий.

Район Пр. находится на юго–востоке г.Донецка, его площадь составляет 52 км², в данном районе расположены такие предприятия, как шахты № 12/18 и № 8 «Наклонная» (ГХК «Донецкуголь» — закрыта), № 9 и № 6 «Капитальная» (ГХК «Донецкуголь» — закрыта), имени Газеты «Правда» (ГХК «Донецкуголь» — закрыта), Шахтоуправление «Красная Звезда» (ГХК «Донецкуголь» — закрыта), Чумаковская ЦОФ, Чумаковский ремонтно-механический завод. Данный район также практически не пострадал в результате военных действий.

При проведении эпидемиологических исследований уделялось особое внимание выбору контрольного района, поскольку в промышленном городе достаточно трудно выделить район однородный по основным параметрам и при этом практически не загрязненный (условно чистый). Поэтому контрольным районом был выбран район В. г.Донецка, который в наибольшей степени отвечает установленным требованиям. В нём расположено незначительное количество промышленных предприятий. Основным источником загрязнения в данном районе преимущественно является автотранспорт.

Следует отметить, что оценка и анализ уровня загрязнения ОС ТМ, анализ распространенности и заболеваемости населения туберкулёзом, разработка профилактических мероприятий выполнялись как фрагмент комплексной научно–исследовательской работы "Оценка загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами и профилактика неблагоприятного влияния на здоровье населения г.Донецка" кафедр гигиены и экологии и пропедевтики педиатрии ГОО ВПО "ДОННМУ ИМ.М.ГОРЬКОГО" (регистрационный номер УН 15.01.2020).

Программа научно-исследовательских работ выполнена совместно с Республиканским центром санитарно-эпидемиологического надзора Государственной санитарно-эпидемиологической службы ДНР (главный врач, главный государственный санитарный врач Романченко М.П.), Городским противотуберкулёзным диспансером г. Донецка МЗ ДНР (главный врач, д.мед.н., Ключков А.Е.), лаборатории лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» (лицензия МОЗАВ№049631 от 09.03.2006), лаборатории фундаментальных исследований ИНВХ им. В.К.Гусака (свидетельство об аттестации №216-05 от 28.10.2005, №ВЛ-159/2013 от 05.09.2013), лаборатории «Синево» (свидетельство об аттестации №ПТ-120/12 от 06.04.2012), лаборатории «Пастер» (свидетельство об аттестации №ВЛ-203/2013 от 01.11.2013).

Общая характеристика видов и объема проведенных исследований представлена в таблице 2.1. В процессе исследования были выкопированы данные содержания тяжелых металлов в почвах г. Донецка, данные были представлены Институтом минеральных ресурсов в виде эколого-геохимической паспортизации почв г.Донецка. Представлены данные по загрязнению почв г. Донецка 45 видами тяжелых металлов с применением эколого-геохимического картирования. Отбор проб для оценки реперных точек загрязнения почвы в исследуемых районах г.Донецка проводился совместно со специалистами РЦ ГСЭН МЗ ДНР, в период с 2015 по 2019 г. Режим контроля, отбор проб и определение тяжелых металлов выполнены в соответствии с требованиями нормативных документов и методических рекомендаций [17,23]. С помощью атомно-абсорбционного спектрофотометра "Сатурн" в пробах почв отобранных в реперных точках проводилась оценка концентрации ТМ, таких как свинец и кадмий. Гигиеническая оценка загрязнения почвы проводилась согласно ГОСТ 17.4.4.02-2017 "Охрана природы (ССОП). Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа", ГОСТ 17.4.2.01-81 Охрана природы (ССОП). Почвы. Номенклатура показателей санитарного состояния (с Изменением N 1), ГОСТ 17.4.2.02-83 Охрана природы (ССОП). Почвы. Номенклатура показателей пригодности нарушенного

плодородного слоя почв для землевания и методических рекомендаций допущенных для целей государственного экологического контроля ПНД Ф 12.1:2:2.2:2.3.2-03 " Отбор проб почв, грунтов, осадков биологических очистных сооружений, шламов промышленных сточных вод, донных отложений искусственно созданных водоемов, прудов-накопителей и гидротехнических сооружений".

Таблица 2.1 – "Обобщенные данные об содержании и объеме исследований"

Этапы работы	Объем исследований
1. Определение уровня загрязнения ОС г. Донецка тяжелыми металлами: –Буденновский –Пролетарский –Ворошиловский районы г.Донецка	3430 исследований 1190 исследований 1140 исследований 1100 исследований
2. Ретроспективный анализ концентрации ТМ в биомаркерах – кровь – моча – волосы – НОГТИ	3078 исследований 290 исследований 409 исследований 1797 исследований 582 исследований

<p>3. Оценка заболеваемости населения туберкулёзом легких</p> <p>3.1. Ретроспективный анализ историй болезней с впервые диагностированный туберкулёз (ВДТБ) пациентов, проживающих</p> <p>– Буденновском</p> <p>– Пролетарском</p> <p>– Ворошиловском районах г. Донецка</p>	<p>270 исследований</p> <p>91 исследование</p> <p>91 исследование</p> <p>88 исследований</p>
<p>4. Оценка влияния табакокурения на заболеваемость населения туберкулёзом легких</p> <p>4.1. Ретроспективный анализ историй болезней ВДТБ курящих пациентов, проживающих в</p> <p>– Буденновском</p> <p>– Пролетарском</p> <p>– Ворошиловском районах г. Донецка</p> <p>4.2. Применение анкетно–опросного метода.</p>	<p>270 исследований</p> <p>91 исследование</p> <p>91 исследование</p> <p>88 исследований</p> <p>431 исследование</p>
<p>5. Математико–статистическая обработка данных</p>	<p>расчет 3410 статистических показателей</p>

Гигиеническая оценка фактического уровня загрязнения почвы проводилась путем сравнения полученных данных с предельно допустимыми концентрациями (ПДК или фоновыми показателями при отсутствии ПДК), соответственно ПДК химических веществ в почвах и допустимые уровни их содержания по показателям вредности (по состоянию на 01.01.1991. Госкомприрода СССР, № 02-2333 от 10.12.90). Степень фактического загрязнения количественно оценивалась по кратности превышения ПДК или фоновых показателей металла. Кратность превышения ПДК устанавливалась путём деления фактической концентрации металла в почве на долженствующую величину.

Проведена сравнительная характеристика полученных результатов в сопоставлении с аналогичными исследованиями, которые были выполнены

Институтом минеральных ресурсов "Эколого–геохимической паспортизации почв г. Донецка". Объем гигиенических исследований составляет 1430. Всего проанализировано 590 проб почвы по району Б., 440 проб – по району Пр. и 400 проб по району В. г.Донецка.

Кроме того, считается более перспективным, исследование концентрации специфических загрязнителей окружающей среды городских техногенных агломераций – тяжелых металлов в биологических средах организма (биосубстратах)[98,99]. Такие исследования являются наиболее специфическими в отличие от большинства методик ранней гигиенической диагностики и могут выступать доказательством влияния деятельности отдельных промышленных объектов на формирование патологии или предпатологических состояний[100,101]. Определение концентрации тяжелых металлов в биологических средах организма происходило на базе лаборатории лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» (лицензия МОЗ АВ№049631 от 09.03.2006). Общий объем исследований составляет 3078, было проанализировано 290 исследований крови, 409 исследований мочи, 1797 исследований волос, 582 исследований ногтей. Была проведена оценка показателей и выявление превышений концентрации тяжелых металлов в биологических средах организма.

Был проведен анализ заболеваемости населения города Донецка. Заболеваемость населения анализировалась за три периода– довоенный период с 2010 по 2013, военный переходный 2014-2016 и военный стабильный 2017-2019гг. по основным нозологическим формам. В период с 2010 по 2013 годы анализ был проведен по утвержденным статистическим формам отчетности №12 "Отчет о количестве заболеваний" и № 33 "Отчет о больных туберкулёзом". В период с 2014 по 2016 и с 2017 по 2019 годы анализ проводился по сборникам показателей здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики, изданных республиканским центром организации здравоохранения, медстатистики и информационных технологий.

Также был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов проживающих в районах с повышенной концентрацией ТМ в почве, общее количество анализируемых случаев 431, 144 случая в Буденновский(промышленный район №1), 143 случая Пролетарский(промышленный район №2) и 144 случая Ворошиловский районы г.Донецка(контрольный район). В исследование были включены пациенты Городского противотуберкулёзного диспансера г.Донецка, с диагнозом по классификации МКБ-10 А-15.0 - Туберкулёз легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры, в возрасте 34-39 лет, со сроком постановки диагноза не менее 2-х лет. Все исследуемые проживали в сходных бытовых условиях, имели сопоставимый уровень доходов. Из исследования были исключены пациенты, которые не соответствовали вышеприведенным критериям, а также имели иные диагнозы по основной патологии или сопутствующие хронические заболевания дыхательных путей. Также были исключены пациенты, которые ранее подвергались воздействию промышленных токсичных и ядовитых веществ, в том числе тяжелыми металлами, и пациенты с высокой степенью алкоголизации. Всего в исследование включены 270 человек, которые разделены на две основные группы (по 91 человеку) и одну контрольную (88 человек). У всех испытуемых было проведено определение уровня тяжелых металлов в волосах и ногтях(биомаркеры), что является одним из показательных методов по установлению интоксикации тяжелыми металлами. Общее количество исследований 643, 130 исследований крови, 213 исследований мочи и 300 исследований волосы. Как известно одним из путей поступления свинца в организм человека является табакокурение, при выкуривании одной пачки сигарет человек получает от 50 до 244 мкг свинца и 0,001 мг кадмия[96,97]. Было решено провести анкетирование среди пациентов Городского противотуберкулёзного диспансера г.Донецка с целью выявить кратность и объем табакокурения. Анкета (рисунок 2.1) содержит общие вопросы, направленные на оценку кратности и объема курения, выявление

продолжительности курения и субъективного отношения пациентов к взаимосвязи их патологии с курением.

Анкетирование является анонимным, просим Вас указать пол____и возраст____, а так же, если вы курите, стаж курения_____.

Анкетирование

1. Пробовали ли Вы курить?
 - Да
 - Нет
2. Курите ли Вы?
 - Да
 - Нет
 - Иногда
3. В каком возрасте Вы впервые употребили табачное изделие(сигарета, кальян, вейп)?
 - 7–10 лет
 - 11–16 лет
 - 17-25 лет
4. С какого возраста Вы выкуриваете хотя бы одну сигарету в день?
 - 7–10 лет
 - 11–16 лет
 - 17-25 лет
 - Я не курю
5. Какое количество сигарет в среднем Вы выкуриваете за один день?
 - менее 5 сигарет
 - менее 10 сигарет
 - менее 20 сигарет
 - 20 сигарет и более
 - не курю сигареты, хотя иногда могу позволить себе кальян или электронный аналог сигареты
6. Какие сигареты вы предпочитаете?
 - Легкие
 - Средние
 - Крепкие(Тяжелые)
7. Как Вы считаете помогает ли курение отвлечься от повседневных проблем?
 - Да
 - Нет
8. Связывали ли вы когда-то проблемы со здоровьем и пристрастие к курению?
 - Да
 - Нет
9. Как вы относитесь к курящим людям?
 - Отрицательно
 - Положительно
 - Равнодушно
10. Пробовали ли Вы бросить курить?
 - Да, удачно
 - Да, неудачно
 - Нет

Рисунок 2.1 – Анкета для оценки объема и кратности курения

Для оценки хронического поступления свинца и кадмия в организм человека в процессе табакокурения, была разработана расчетная формула.

$$\varphi = (N * m_{Pb}) * F,$$

где φ – среднее поступление свинца в процессе курения в год, N – количество сигарет выкуриваемых в день, m_{Pb} – средняя концентрация свинца вдыхаемого при выкуривании одной сигареты, исходя из данных литературы [3,8,35] содержание свинца в одной сигарете варьирует в зависимости от качества табака от 2,5 мкг до 2,9 мкг для сигарет с фильтром и 12,2 мкг для сигарет без фильтра, F – количество дней курения в году.

Так же была разработана формула для оценки поступления кадмия в организм человека,

$$\varphi = (N * m_{Cd}) * F,$$

где φ – среднее поступление кадмия в процессе курения в год, N – количество сигарет выкуриваемых в день, m_{Cd} – средняя концентрация кадмия вдыхаемого при выкуривании одной сигареты, исходя из данных литературы [3,8,35] содержание кадмия в одной сигарете составляет 0,05 мкг, F – количество дней в году.

Математическая обработка результатов исследования включала следующие методы: расчет первичных статистических показателей, определение различий между группами по статистическим признакам, определение связи между признаками с помощью параметрического корреляционного анализа, определение видов зависимости (показателей от исследуемых факторов) и расчет критических значений действующих факторов с помощью регрессионного анализа.

Для количественных показателей первичная статистическая обработка включала в себя расчет среднего арифметического (\bar{M}), ошибки среднеарифметического значения (m), среднеквадратичного отклонения (σ).

Кроме того, для всех выборок оценивалось соответствие эмпирического распределения нормальному закону (распределения Гаусса) по критериям Колмогорова-Смирнова и χ^2 -Пирсона.

Различия между выборками, распределенными согласно закону нормального распределения, оценивались по параметрическому критерию Стьюдента (t):

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}},$$

где M_1 и M_2 средние значения переменных шкалы или процента сравниваемых выборок, m_1 и m_2 соответственно показатели ошибки среднеарифметического значения от соответствующих им средних величин.

Так же был использован параметрический критерий Фишера (F):

$$F = \frac{\sigma_1^2}{\sigma_2^2},$$

где σ – среднеквадратичное отклонение сравниваемых выборок.

Достоверность различий оценивали по уровню значимости, p . Для оценки влияния факторов на изменения показателей и расчета вклада факторов в изменчивость показателей использовался однофакторный дисперсионный анализ.

Связь между количественными переменными определялась с помощью парного коэффициента корреляции Пирсона:

$$r_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^m (y_i - \bar{y})^2}} = \frac{\text{cov}(x, y)}{\sqrt{s_x^2 s_y^2}},$$

где x_i, y_i – пары значений которые сравниваются для i -того объекта; \bar{x}, \bar{y} , средние значения в выборках, s_x^2, s_y^2 , выборочные дисперсии.

Для линейного однофакторного регрессионного анализа была использована модель вида:

$$y = ax + bx,$$

где a и b – параметры модели; значения показателей; x – значения фактора.

Модели линейной множественной регрессии имели вид:

$$y = a_0 + a_1 x_1 + a_2 x_2 + \dots + a_m x_m,$$

где $a_0 \dots a_1 \dots a_m$ – параметры (коэффициенты) модели для всех m факторов, которые анализируются. Значение a_0 – "фоновое" значение функции, то есть такое, которое имеет функция при нулевом значении аргументов. Определение коэффициентов сопровождалось определением их ошибки $S(a_i)$ и вероятностей $t(a_i)$. Знак при коэффициенте указывает на направленность влияния. Значения коэффициентов

зависят от размерностей и диапазонов изменений соответствующих переменных (аргументов), поэтому их сравнительное сопоставление не имело смысла. Для выполнения данного анализа уравнение пересчитывалось в стандартных переменных и было представлено в виде бета- коэффициентов:

$$y = \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_m x_m.$$

Коэффициенты данного уравнения позволяют сравнивать между собой различные факторы по степени их влияния на конечную (окончательную) функцию. В частности, чем больше значение бета- коэффициентов, тем больше зависимость функции от соответствующего фактора и наоборот.

Кроме того, бета- коэффициенты позволяют оценить относительный "вклад" факторов (d_i) в изменчивость функции. Изменчивость связанную с i - фактором, можно считать равной квадрату соответствующего бета- коэффициента от общей суммы всех квадратов бета- коэффициентов.

$$d_i = \frac{\beta_i^2}{\sum_{i=1}^m \beta_i^2} * 100\%$$

Регрессионные модели также были использованы для расчета критических значений аргументов, то есть таких значений, при которых функция равна изначально заданному значению.

Например, в случае линейной однофакторной модели критическое значение аргумента равно:

$$x = \frac{(y-a)}{b}$$

Если в качестве критического значения функции использовать верхнюю границу доверительного интервала фонового значения :

$$D = a + tS_a,$$

тогда предельное значение равно:

$$x = \frac{tS}{b}.$$

Для первичной подготовки таблиц и промежуточных результатов был использован пакет MS Office Excel 2007. Основная часть математической обработки была выполнена на ПК с использованием стандартных статистических

пакетов STATISTICA 13.3[66] и IBM SPSS Statistic 26 разработка нейросетевой модели проведена с помощью пакета прикладных программ Matlab R2021a.

Выбранные методы исследований и математически-статистической обработки данных, позволили дать гигиеническую оценку концентрации свинца в объектах окружающей среды города Донецка, установить районы с наибольшим уровнем загрязнения почвы тяжелыми металлами, провести анализ и дать оценку тенденциям в заболеваемости населения г. Донецка туберкулёзом, провести оценку поступления свинца и кадмия в процессе курения, проанализировать концентрацию тяжелых металлов в биологических средах организма человека.

Проведенные исследования позволили установить связь концентрации свинца и кадмия в почвах г.Донецка и роста заболеваемости туберкулёзом легких населения, проживающего в загрязненных районах, установить влияние табакокурения, как одного из факторов, вызывающих иммуносупрессию, и его влияние на заболеваемость населения туберкулёзом. Полученные данные стали научным фундаментом для разработки нейросетевой модели прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у лиц, проживающих в экокризисном регионе.

РАЗДЕЛ 3. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОДЕРЖАНИЯ СВИНЦА И КАДМИЯ В ОБЪЕКТАХ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ ГОРОДА ДОНЕЦКА В ДИНАМИКЕ ВРЕМЕНИ И СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КОНЦЕНТРАЦИИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ В ПОЧВАХ ПРОМЫШЛЕННЫХ И УСЛОВНО ЧИСТОГО РАЙОНОВ

По данным литературы [44,46] город Донецк расположен в зоне чрезвычайного загрязнения, что связано с обширным промышленным производством: на территории города функционируют предприятия горнодобывающего комплекса, черной металлургии, электросталеплавильное производство, химический комплекс (лакокрасочное, нефтехимическое производство), машиностроительный комплекс (изготовление и восстановление аккумуляторных батарей, кузнечно-прессовочные цехи, изготовление железобетонных и металлических конструкций и заготовок), производство цемента и бетона, также нельзя забывать о пищевой промышленности. Предприятия металлургического и машиностроительного комплекса являются безусловными лидерами по количеству промышленных отходов в городе Донецке. Это приводит к загрязнению почвы тяжелыми металлами, поскольку грунтовый слой обладает свойствами кумуляции и распределения веществ в течение десятков и даже сотен лет. Как известно, почва является наименее мигрирующей средой, поэтому концентрация веществ, поступивших в почву, может оставаться стабильной в течение многих лет[43].

3.1. Характеристика содержания тяжелых металлов и сравнительная характеристика концентраций тяжелых металлов в почвах промышленных и условно чистого районов

В качестве модели оценки риска [47] нами была выбрана почва, являющаяся наименее мигрирующим объектом окружающей среды. С одной стороны, почва является фактором формирования природных и искусственных биогеохимических провинций, с другой стороны, в ней происходит циркуляция

различных химических веществ, в том числе и ТМ, также загрязнение водоисточников и пищевых продуктов напрямую зависит от концентрации химических веществ, находящихся в почве. Показатели загрязнения почвы минимально переменчивы, как правило, они напрямую связаны с источником загрязнения, в отличие от атмосферного воздуха, уровни загрязнения которого по данным различных ведомственных лабораторий могут различаться на несколько порядков. Тяжелые металлы, накопленные в почве, оказывают негативное действие на организм человека, проживающего на загрязненной территории в течение десятков и даже сотен лет, после прекращения производственных выбросов.

За основу аналитического исследования по гигиенической оценке загрязнения почвы были взяты материалы Института минеральных ресурсов по ранее выполненному картированию всей территории г. Донецка с отбором усредненной пробы почвы в квадратах 200*200 метров, в случае отклонения от фоновых показателей – в квадратах 100*100 метров, в случае значительных превышений – в квадратах 50*50 метров. Атомно-абсорбционным(анализаторы ААС-1, ААС-3, Hitachi-7000) и спектрофотометрическими (анализаторы СФ-26) методами анализа в отдельных пробах (из очагов высокой степени загрязнения) определялись мышьяк, кадмий, стронций, свинец, цинк, медь, сурьма, фосфор, молибден, никель, хром, марганец, магний, серебро, висмут, олово. Чувствительность определений химических компонентов в почвах г. Донецка представлена в таблице 3.1.

Таблица 3.1 – Чувствительность определений химических компонентов в почвах г. Донецка

Метод анализатора (анализатор)	Химический компонент	Чувствительность, массовые доли ‰
1	2	3
Спектральный (PGS-2, СТЗ-1)	Серебро	0,000002
	Молибден	0,00005
	Свинец	0,0001
	Никель	0,0001
	Хром	0,0001
	Ванадий	0,0001
	Галлий	0,0001
	Иттербий	0,0001
	Висмут	0,0001
	Германий	0,0001
	Скандий	0,0001
	Таллий	0,0001
	Индий	0,0001
	Бор	0,0001
	Марганец	0,0001
	Медь	0,0001
	Вольфрам	0,0003
	Магний	0,0003
	Кадмий	0,0003
	Алюминий	0,0003
	Железо	0,0003
	Кобальт	0,0004
	Кремний	0,0002
	Ниобий	0,001
	Лантан	0,001
	Иттрий	0,001
	Литий	0,001
	Тантал	0,001
	Цирконий	0,003
	Церий	0,003
Сурьма	0,003	
Гафний	0,003	
Стронций	0,003	

Продолжение таблицы 3.1

	Фосфор Торий Уран	0,003 0,003 0,003
	Титан Мышьяк Натрий Барий Кальций Фтор	0,003 0,006 0,01 0,02 0,02 0,02
Атомно-абсорбционный (РАФ-1)	Ртуть	0,0000002
Атомно-абсорбционный (Hitachi)	Мышьяк Сурьма Олово Висмут	0,0002 0,001 0,001 0,001
Спектрофотометрический (СФ-26)	Фосфор Молибден	0,4 0,005
Атомно-абсорбционный (AAS-1)	Магний Серебро	0,005 0,0001
Атомно-абсорбционный (AAS-3)	Кадмий Цинк Свинец Никель Медь Хром Марганец	0,005 0,005 0,02 0,005 0,005 0,01 0,001
Колориметрический(КФК-2)	Нитрат-ион Нитрит-ион Аммонийный азот	0,00005 0,0000015 0,00005
Титриметрический	Хлор-ион	0,00018

В результате было установлено, что из 44 изученных химических элементов 26 являются элементами-загрязнителями почв и других компонентов окружающей среды, с которыми почвы находятся в тесной взаимосвязи –

приземной атмосферы, растений, поверхностных и подземных вод и пород зоны аэрации.

Данные химические элементы – активные участники техногенных процессов – образуют в почвах г.Донецка техногенные положительные геохимические поля и аномалии (очаги загрязнения), которые носят комплексный (многоэлементный) характер.

Большая группа химических элементов (кобальт, ванадий, титан, галлий, висмут, ниобий, иттрий, церий, лантан, иттербий, алюминий, натрий, кремний) в происходящих техногенных изменениях окружающей среды ведет себя пассивно. Элементы этой группы содержатся в городских почвах, в близких или соответствующих значению их природного фона или кларка литосферы. Но как показали данные эколого-геохимического картирования на территории данной промышленно-городской агломерации имеются локальные участки, характеризующиеся дефицитными концентрациями элементов данной группы, то есть образовались отрицательные техногенные аномалии.

Среди исследованных нами химических элементов имеются и такие, содержание которых в почвах г.Донецка ниже чувствительности примененного спектрального анализа. К данной группе относятся уран, торий, теллур, тантал, гафний и индий.

Анализируемые эколого-литохимические моноэлементные карты (карты концентраций отдельных химических элементов) масштаба 1:25000 (ртути, свинца, цинка, меди, серебра, германия, марганца, олова, молибдена) и 1: 50000 (остальных 30 химических элементов) наглядно иллюстрируют степень физико-химического изменения почв в антропогенный период и характер распределения химических элементов на всей площади исследованной промышленно-городской агломерации.

При сравнительной гигиенической оценке учитывалась концентрация 8 ТМ и металлоидов (свинец, цинк, кадмий, медь, марганец, фосфор, мышьяк, таллий), рассчитывалась кратность превышения предела допустимой концентрации (ПДК)

(в случае отсутствия таковой – кратность превышения фоновых показателей) и суммарная площадь загрязнения.

Основные данные по загрязнению почв представлены в таблице 3.2. Наиболее загрязненным в городе является район Б. (по 5 ТМ – максимальная кратность превышения, по 6 ТМ – суммарная площадь загрязнения, по остальным ТМ – 2-е ранговое место), максимальное значение – в зоне влияния завода «Донвторцветмет» и санитарно-защитной зоне (южный и западный участки селитебной территории), также обращают на себя внимание результаты микроэлементного анализа почв и породы шахтных отвалов шахт «Заперевальная», «Мушкетовская», № 17, № 12-18. В породе отвала и в почвах также определяется содержание тех тяжелых металлов, которые, главным образом характерны для загрязнения почв района Б. На основании визуального обследования территории были выделены три зоны по влиянию техногенного объекта на состояние почвенно-растительного покрова. К первой зоне максимального воздействия (импактной) относятся прилегающие к породному отвалу участки, расположенные в радиусе примерно 50 м. Вторая зона умеренного воздействия (буферная) находится примерно в 700 м от границы отвала. Третья зона – условно фоновая, расположена в 4 километрах от отвала. По данным количественного химического анализа в почвах породного отвала и отходах угледобычи и обогатительных фабрик показано, что они характеризуются высокими концентрациями свинца, кадмия, мышьяка, молибдена и серы. Средняя концентрация свинца в углях данного района составляет 900 мг/кг, что превышает показатели природного фона в 150,4 раза и показатель нормируемого содержания ПДК в 31,47 раза. В горной массе отдельных шахтных терриконов шахт "Мушкетовская", "Заперевальная", концентрация свинца превышает её природный фон в 240-260 раз (среднее содержание 1800,4 и 1900,1 мг/кг). В качестве второго по степени загрязнения промышленного района г.Донецка был выбран Пролетарский район. В результате анализа эколого-геохимического картирования почв данного района было выявлено достаточно интенсивное загрязнение свинцом, превышение ПДК в области селитебной зоны (частный

сектор) в 6 раз. Своими масштабами и интенсивностью загрязнения почв кадмием особенно выделяются санитарно-защитные зоны шахт № 12/18 и № 8 «Наклонная» (ГХК «Донецкуголь» — закрыта), № 9 и № 6 «Капитальная» — превышение ПДК в 45 раз, так же урбанизированные части района Пр. представляют собой практически сплошные аномальные поля данного редкого элемента. Концентрация кадмия в почвах этих аномальных полей достигает 37,5-42,1 мг/кг. Анализ результатов эколого-геохимического картирования и данных по эколого-геохимической паспортизации почв района Пр., позволяет сделать вывод, что сформированные очаги загрязнения почвы кадмием в большей степени представлены угледобывающими и углепотребляющими предприятиями, с другой стороны, часть данных очагов представлена поступлением в окружающую среду свинца и кадмия в процессе бытового сжигания местных углей, чем объясняется локализация очагов аномалий вблизи частного сектора.

Территория центральных районов города Донецка — Ворошиловского, Киевского, Калининского характеризуется меньшей степенью загрязнения почвы. Наименее загрязненный район Ворошиловский (отсутствие в почве 4 ТМ, минимальная кратность превышения — по 3 ТМ). Наибольшая кратность превышения концентрации свинца отмечается в почвах районов Буденновский (113 раз), Ленинский (94 раза), Кировский и Куйбышевский (56 раз). Аналогичный показатель по цинку составил: 2000, 391, 196 в районах Буденновский, Кировский и Куйбышевский, соответственно. Значимые кратности превышения концентрации кадмия выявлены в районах Б. (2815) и Пр. (45). Повышенные концентрации меди обнаружены только в 3 районах: Б. (до 133 ПДК), Куйбышевский и Калининский (до 2 ПДК). Максимальные кратности превышения содержания в почве фосфора отмечались в районах Б. (32 раза), Калининский (16 раз), Кировский, Петровский, Пр. и Киевский (8 раз). Аналогичный показатель в отношении марганца составил 5 в районе Ленинский и до 2,5 в Б. и пяти других районах. Превышение нормативной концентрации мышьяка обнаружено в районах Петровский (до 125 ПДК), Б. (75 ПДК), Кировский (до 75 ПДК), Пр. и Киевский (до 50 ПДК), Куйбышевский (до 40

ПДК). Фоновые показатели содержания в почве таллия были превышены в районе Кировский до 48 раз, в Б., Петровский и Куйбышевский – до 13 раз, Ленинский и Калининский – до 10 раз.

Таблица 3.2 - Минимальное и максимальное превышение ПДК (фоновых показателей) ТМ в почве районов г. Донецка (раз)

Тяжелый металл	Р	Р	Р	Р-н	Р-н	Р-н	Р-н	Р-н	Р-н
	-н Б.	-н В.	-н Ка.	Кир.	Ку.	Л.	П.	Пр	Ки.
	min	min	min	min	min	min	min	min	min
	max	max	max	max	max	max	max	max	max
Свинец	3	-	1	28	3	3	1	1	1
	113	-	28	56	28	94	3	6	56
Цинк	6	6	6	6	6	6	6	6	6
	2000	20	20	391	196	10	20	10	20
Кадмий	6	-	-	-	-	-	-	-	-
	2815	-	-	2,5	-	-	140	45	2
Медь	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	133	-	2	-	2	-	-	-	-
Фосфор	1	2	2	2	1	1	2	2	2
	32	5	16	8	5	5	8	8	8
Марганец	-	-	-	-	-	2	-	-	-
	3	3	3	-	3	5	-	2	3
Мышьяк	2	-	-	32	32	-	32	32	32
	75	-	32	75	40	32	125	50	50
Таллий	6	-	6	6	6	6	6	-	-
	13	6	10	48	13	10	13	6	6

3.2. Характеристика содержания свинца и кадмия в атмосферном воздухе

В современном мире проблема загрязнения воздушного бассейна городов и населенных пунктов является актуальной и Донецкая Народная Республика (ДНР) не является исключением: на 1км² площади загрязнение в 4,2 раза больше, чем в США, и в 3 раза больше, чем в странах Европейского союза. При сравнительном анализе загрязнения воздуха среди субъектов Российской Федерации ДНР находится на двенадцатой позиции после таких городов, как Норильск, Магнитогорск, Челябинск, Чита, Дзержинск и др.[25,110,111]. В условиях города Донецка эта проблема также чрезвычайно актуальна. На рубеже 2012-2014 годов

Донецкая область, площадь которой составляла 4,39% от общей территории государства, формировала 27-30% общеукраинских выбросов в атмосферу за счет промышленных и транспортных источников загрязнения[28,114,115]. На территории города Донецка на протяжении более 100 лет сформировался многоотраслевой индустриальный комплекс, что обуславливает высокие показатели загрязнения окружающей среды, в первую очередь атмосферного воздуха, различными техногенными выбросами промышленных предприятий. Основными источниками загрязнения атмосферного воздуха в Донецке являются предприятия металлургической промышленности, энергетического комплекса, химической и других отраслей промышленности. В городе локализовано более 120 автобаз, парк автомобильного транспорта составляет более 27 тысяч единиц, а частный автопарк – более 127 тысяч автомобилей. Значительный вклад среди всех загрязнителей вносят ТМ, и, в первую очередь, свинец и кадмий, которые выделяются в атмосферный воздух в процессе горения каменноугольного кокса, сланцев, мазута, этилированного бензина. Загрязнение атмосферного воздуха токсичными соединениями свинца и кадмия обусловлено применением этилированного бензина, имеющего в своем составе тетраэтилсвинец, и даже неэтилированного, также содержащего свинец. Около 70 % свинца, добавляемого к бензину для повышения октанового числа топлива, попадает в атмосферу с отработавшими газами, из них 30 % оседает на землю, за счет чего происходит накопление тяжелых металлов в поверхностно-пахотном слое почвы (5-10см), а 40 % остается в атмосфере.

По видам используемого топлива в городе Донецк, преобладают автомобили, работающие на бензине(таблица 3.3), которые являются источниками выброса свинца и кадмия в атмосферный воздух, в меньшей степени влияют автомобили, работающие на дизельном топливе и сжиженном газе.

Таблица 3.3 – Количество автотранспортных средств (АТС) по видам используемого топлива

№ п/п	Тип АТС	Бензиновые	Дизельные	Газовые	Работающие на смешанном топливе
1.	Легковые	77654	17201	17987	-
2.	Грузовые	10463	7985	6921	25
3.	Автобусы	531	539	781	-
4.	Спецтранспорт	225	1001	122	-

Помимо этого, на территорию города Донецка ежедневно въезжает более 5 тыс. транспортных средств. Таким образом, общее количество АТС, ежедневно выбрасывающих продукты горения в атмосферу, составляет более 100 тыс.ед. Проведенные расчеты с учетом типов топлива и особенностей топливной системы транспортных средств показали, что суммарный валовой выброс составляет около 50 тонн в год, что соответственно приводит к кумуляции ТМ в почве. По данным ВОЗ влияние качества атмосферного воздуха на заболеваемость населения составляет от 7 до 20%, что делает данный вопрос актуальным для такого индустриального центра, как город Донецк. По степени влияния на организм человека свинец и кадмий характеризуются как высокотоксичные и относятся к классу высокоопасных соединений, а для города Донецка являются ведущими загрязнителями почвы и атмосферного воздуха.

Характеристика загрязнения атмосферного воздуха свинцом, кадмием, медью и цинком проводилась по данным гигиенического мониторинга, проводимого Донецким городским центром Республиканского центра СЭН ГСЭС МЗ ДНР в районах наблюдения. По результатам исследований концентраций ТМ установлено, что в наземном слое атмосферы селитебной зоны двух промышленных и контрольного района в период с 2010 по 2019 годы свинец, кадмий, медь и цинк определяются в концентрациях, не превышающих ПДК, хотя значительно выше фоновых показателей для незагрязненных территорий[24,27].

Анализ данных, приведенных в таблице 3.4, свидетельствует о том, что в атмосферном воздухе района Б. концентрация ТМ практически не превышает соответствующих ПДК за исключением свинца. Следует отметить превышение ПДК пыли, диоксида азота, аммиака, фенола и формальдегида. Концентрация свинца согласно среднегодовым показателям колеблется от $0,00016 \pm 0,00003$ мкг/м³ до $0,00055 \pm 0,00004$ мкг/м³ и в среднем составляет $0,000578 \pm 0,00005$ мкг/м³.

Таблица 3.4 – Уровни содержания вредных веществ на стационарных постах района Б. за период 2010-2019г.(M±m)

Годы	Содержание вредных веществ (мкг/м ³)			
	Свинец	Медь	Цинк	Кадмий
2010	$0,00055 \pm 0,00004$	$0,00267 \pm 0,00003$	$0,42 \pm 0,04$	$0,00045 \pm 0,00001$
2011	$0,0013 \pm 0,00003$	$0,0251 \pm 0,00578$	$0,31 \pm 0,034$	$0,00044 \pm 0,00019$
2012	$0,0012 \pm 0,00005$	$0,00314 \pm 0,00245$	$0,18 \pm 0,014$	$0,0002 \pm 0,00006$
2013	$0,00105 \pm 0,0135$	$0,00501 \pm 0,000497$	$0,06 \pm 0,031$	$0,00028 \pm 0,00061$
2014	$0,00044 \pm 0,00008$	$0,00271 \pm 0,00205$	$0,04 \pm 0,0044$	$0,00014 \pm 0,00009$
2015	$0,00049 \pm 0,00009$	$0,0001 \pm 0,00001$	$0,014 \pm 0,003$	$0,00007 \pm 0,00003$
2016	$0,00020 \pm 0,000035$	$0,0003 \pm 0,00001$	$0,007 \pm 0,002$	$0,00006 \pm 0,00003$
2017	$0,00020 \pm 0,000035$	$0,00025 \pm 0,00001$	$0,003 \pm 0,001$	$0,00007 \pm 0,00003$
2018	$0,00019 \pm 0,00003$	$0,0001 \pm 0,00001$	$0,001 \pm 0,0005$	$0,00005 \pm 0,00002$
2019	$0,00016 \pm 0,00003$	$0,0003 \pm 0,00001$	$0,001 \pm 0,0005$	$0,00004 \pm 0,00001$
В среднем	$0,000578 \pm 0,00005$	$0,003968 \pm 0,00003$	$0,10 \pm 0,05$	$0,00018 \pm 0,00008$
Мин/макс.	$0,00016/0,00055$	$0,0001/0,0251$	$0,001/0,42$	$0,00004/0,00045$
ПДК	0,0003	0,002	0,05	0,0003
Класс опасности	1	2	3	1

При сравнении полученных результатов было выявлено равномерное снижение концентраций загрязнения атмосферного воздуха ТМ в период с 2010-2019гг.: если в довоенный период (2010-2013 гг.) наблюдается превышение ПДК: свинца в 1,86 раз, меди в 3,86 раз, цинка в 3,83 раз и кадмия в 1,83 раз, то в первый военный (переходный) период (2014-2016 гг.) и второй военный (стабильный) период с 2017 г. по настоящее время мы наблюдаем снижение показателей загрязнения ниже уровня ПДК и стабилизацию на данной отметке, что, по-видимому, связано с уменьшением темпов промышленного производства и переходом промышленности в режим автономного ожидания. Изменение

концентраций ТМ представлены на графиках (рисунки 3.1-3.2). Интенсивность техногенного загрязнения воздушного бассейна ТМ особенно показательна при сравнении с фоновыми концентрациями [27]. Наибольший уровень загрязнения для г.Донецка характерен для свинца, концентрация которого в 9 раз превышает природные значения, и кадмия, концентрация которого превышает фоновые показатели в 7 раз. В динамике переходного и стабильного периодов наблюдения концентраций ТМ в атмосферном воздухе промышленного района №1 установлено статистически значимое снижение концентраций свинца в 6,4 раза ($p < 0,05$), кадмия в 5,9 раз ($p < 0,05$) и отмечается тенденция к дальнейшему снижению показателей.

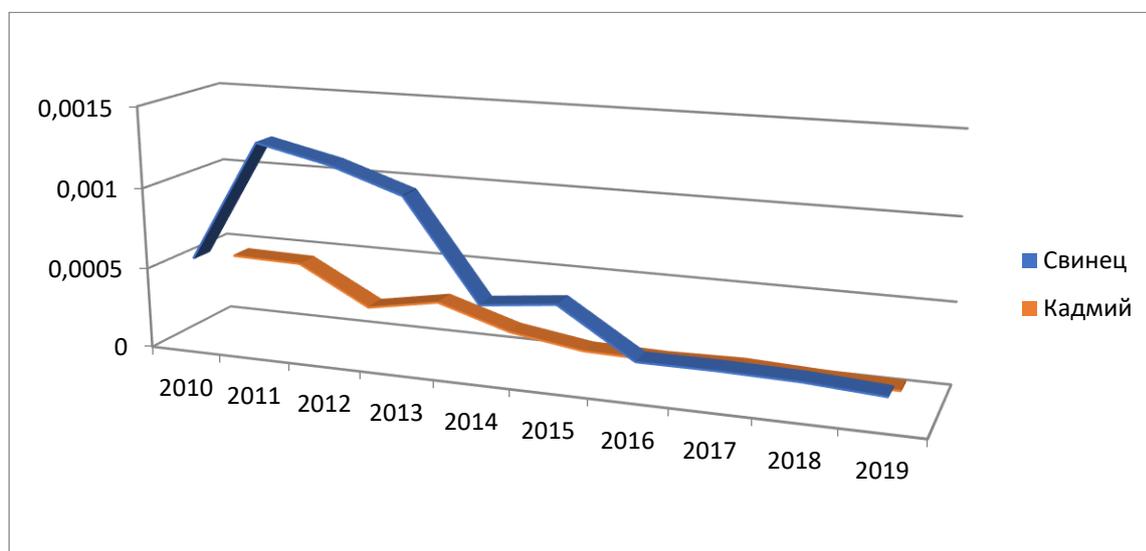


Рисунок 3.1 – Изменение концентраций свинца и кадмия в атмосферном воздухе района Б. за период 2010-2019гг.

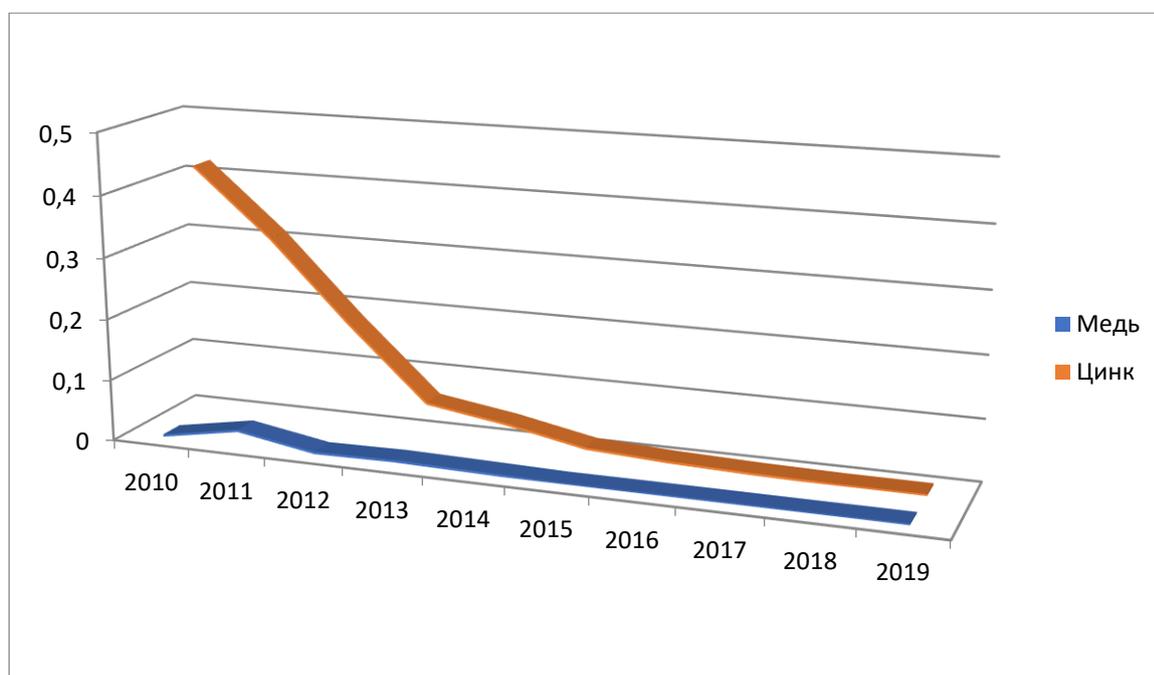


Рисунок 3.2 – Изменение концентраций цинка и меди в атмосферном воздухе района Б. за период 2010-2019гг.

Анализ данных гигиенической оценки загрязнения атмосферного воздуха жилитебной зоны района Пр. за период 2010-2019гг. (таблица 3.5) свидетельствует о том, что кадмий регистрируется постоянно и его среднегодовые концентрации колеблются от $0,00001 \pm 0,000001$ до $0,00035 \pm 0,0001$ мкг/м³ и в довоенный период превышают ПДК в 1,6 раз, хотя в переходный и стабильный военные периоды наблюдается снижение концентраций кадмия в атмосферном воздухе. То же характерно и для свинца: в довоенные периоды превышение ПДК составляет 1,59 раз, а в переходный и военный стабильный периоды наблюдается снижение концентраций ниже ПДК и стабилизация показателей с тенденцией к дальнейшему снижению.

Таблица 3.5 – Уровни содержания вредных веществ на стационарных постах района Пр. за период 2010-2019г.(M±m)

Годы	Содержание вредных веществ (мкг/м ³)			
	Свинец	Медь	Цинк	Кадмий
2010	0,0045±0,00004	0,00324±0,0003	0,32±0,04	0,00035±0,0001
2011	0,0037±0,0003	0,00783±0,0018	0,29±0,034	0,00034±0,00019
2012	0,0012±0,0005	0,00246±0,00045	0,18±0,014	0,00024±0,00006
2013	0,00105±0,0135	0,00201±0,00049	0,06±0,031	0,00028±0,00061
2014	0,00024±0,00008	0,00200±0,00105	0,04±0,0044	0,00013±0,00009
2015	0,000029±0,00009	0,0005±0,0001	0,024±0,003	0,00008±0,00003
2016	0,00020±0,000035	0,0004±0,0001	0,006±0,002	0,00005±0,00003
2017	0,00020±0,000035	0,0002±0,0001	0,004±0,001	0,00004±0,00003
2018	0,00018±0,00003	0,00015±0,00001	0,002±0,0005	0,00003±0,00002
2019	0,00017±0,00003	0,0003±0,0001	0,001±0,0005	0,00001±0,000001
В среднем	0,0012±0,0005	0,0019±0,0003	0,09±0,05	0,000155±0,00008
Мин/макс.	0,00017/0,0045	0,0002/0,00783	0,001/0,42	0,00001/0,00035
ПДК	0,0003	0,002	0,05	0,0003
Класс опасности	1	2	3	1

Динамика изменения концентраций меди в атмосферном воздухе района Пр. показывает незначительное превышение ПДК в период 2010-2013 гг. (в среднем в 1,69 раз), в военные периоды прослеживается тенденция к снижению концентрации. Концентрации цинка в атмосферном воздухе района Пр. в среднем за период 2010-2019 год превышают ПДК в 1,83 раза, хотя в период 2014-2019 прослеживается динамика к дальнейшему снижению показателей загрязнения атмосферного воздуха. Данные представлены на рисунках 3.3–3.4. Таким образом, гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха селитебной территории двух промышленных районов выявила следующие особенности: в районе Б. средние показатели за период 2010-2019 годы превышают нормативные ПДК по всем анализируемым металлам, кроме кадмия, что связано в основном с высокими среднегодовыми концентрациями в довоенный период, для переходного военного периода характерно снижение концентраций свинца на 23%, меди – на 31%, цинка – на 40% и кадмия – на 19%, в стабильный военный период продолжается снижение концентраций веществ в среднем на 39%, сохраняется тенденция к

дальнейшему снижению концентраций анализируемых веществ в атмосферном воздухе района Б.

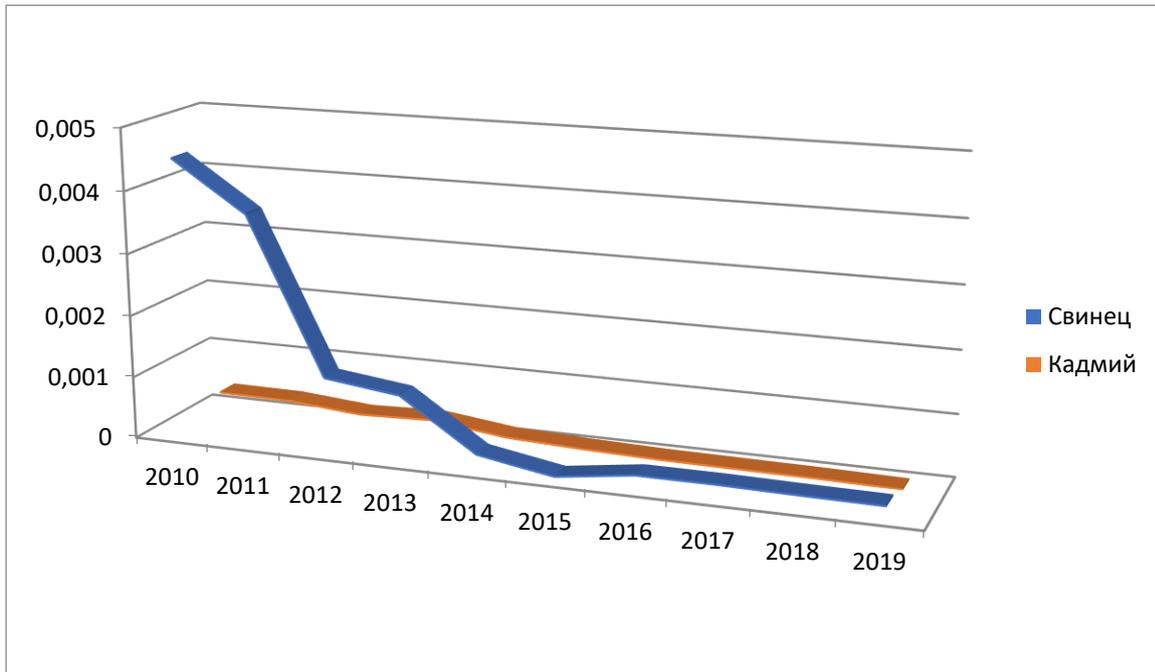


Рисунок 3.3 – Изменение концентраций свинца и кадмия в атмосферном воздухе района Пр. за период 2010-2019гг.

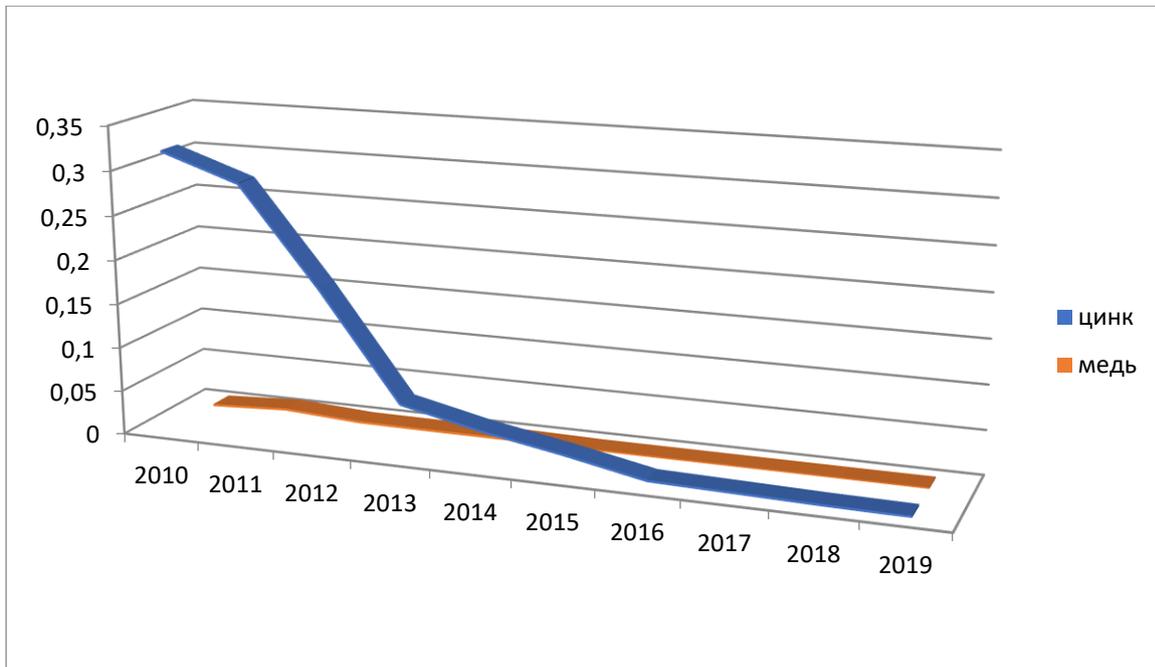


Рисунок. 3.4 –. Изменение концентраций цинка и меди в атмосферном воздухе района Пр. за период 2010-2019гг.

В районе Пр. средние показатели ТМ в атмосферном воздухе за анализируемый период практически не превышают ПДК, за исключением цинка, хотя в довоенный период наблюдается превышение ПДК по всем анализируемым металлам в среднем в 2,2 раза, военные периоды характеризуются стабильным снижением концентраций анализируемых веществ в атмосферном воздухе, основной причиной таких изменений является снижение производственных мощностей и уменьшение автомобильного трафика, что, в свою очередь, приводит к уменьшению валового объема выбросов в атмосферу, поэтому основным объектом окружающей среды в данной работе была выбрана именно почва, как наименее мигрирующая среда, в которой десятками лет аккумулируются тяжелые металлы, что приводит к накоплению данных веществ в продуктах растительного и животного происхождения и загрязнению водоисточников, что в конечном счете отражается на здоровье населения, проживающего в данном регионе. Таким образом, данный анализ позволяет нам отметить некоторые закономерности загрязнения атмосферного воздуха, мы можем наблюдать как изменился уровень загрязнения из чрезвычайно загрязненного региона в условно чистый за период с 2014 по 2019 гг., достаточно короткий период, но при этом данные показатели не отражают реальной экологической картины нашего региона, регион по сегодняшний день является экокризисным, так как накопленные вещества в менее мигрирующих средах продолжают воздействовать на проживающее здесь население, что также осложняется активными военными действиями.

В пробах атмосферного воздуха контрольного района (таблица 3.6) анализируемые тяжелые металлы фиксируются периодически, а в некоторые периоды их концентрация практически не отмечалась. Средняя концентрация свинца, кадмия, меди и цинка в районе В. не превышает нормативных ПДК, как по максимальным зарегистрированным концентрациям, так и по средним показателям.

Таблица 3.6 – Уровни содержания вредных веществ на стационарных постах контрольного района В. за период 2010-2019г.(M±m)

Годы	Содержание вредных веществ (мкг/м ³)			
	Свинец	Медь	Цинк	Кадмий
2010	0,00035±0,0001	0,0025±0,001	0,0035±0,001	0,00012±0,00005
2011	0,00027±0,0001	0,002±0,001	0,003±0,001	0,00011±0,00005
2012	0,00027±0,0001	0,0017±0,0005	0,0028±0,001	0,0001±0,00005
2013	0,0003±0,0001	0,0012±0,0005	0,002±0,001	0,00011±0,00005
2014	0,0001±0,00008	0,0013±0,0005	0,0017±0,0005	0,00009±0,000001
2015	0,00019±0,00007	0,0017±0,0005	0,0018±0,0005	0,00012±0,00005
2016	0,00014±0,00005	0,001±0,0005	0,0016±0,0005	0,00008±0,000001
2017	0,0001±0,000035	0,0011±0,0005	0,0001±0,00005	0,00008±0,000001
2018	0,00014±0,00001	0,0012±0,0005	0,0001±0,00005	0,00007±0,000001
2019	0,00015±0,00001	0,0011±0,0005	0,0001±0,00005	0,00008±0,000001
В среднем	0,00022±0,00005	0,00148±0,0005	0,00167±0,0005	0,000096±0,00001
Мин/макс.	0,0001/0,00035	0,001/0,0025	0,0001/0,0035	0,00007/0,00012
ПДК	0,0003	0,002	0,05	0,0003
Класс опасности	1	2	3	1

При анализе наблюдений за загрязнением атмосферного воздуха ТМ в динамике десятилетнего периода района В. была отмечена тенденция к постепенному снижению концентрации свинца и кадмия в атмосферном воздухе. За период с 2010 по 2019 гг. концентрация свинца снизилась в 2,79 раза, а концентрация кадмия уменьшилась в 2,4 раза, что связано с уменьшением количества автотранспорта в военные периоды – переходный и стабильный, а также со снижением производственных мощностей и, как следствие, снижением валового поступления загрязняющих веществ в атмосферу города (рисунки 3.5). Поскольку вещества, поступающие в атмосферный воздух, способны мигрировать в зависимости от изменения направления ветра и особенностей "розы ветров"

данной территории, можно сделать заключение, что уменьшение валового объема выбросов приводит к уменьшению концентраций даже в условно чистых районах, как, например, районе В.

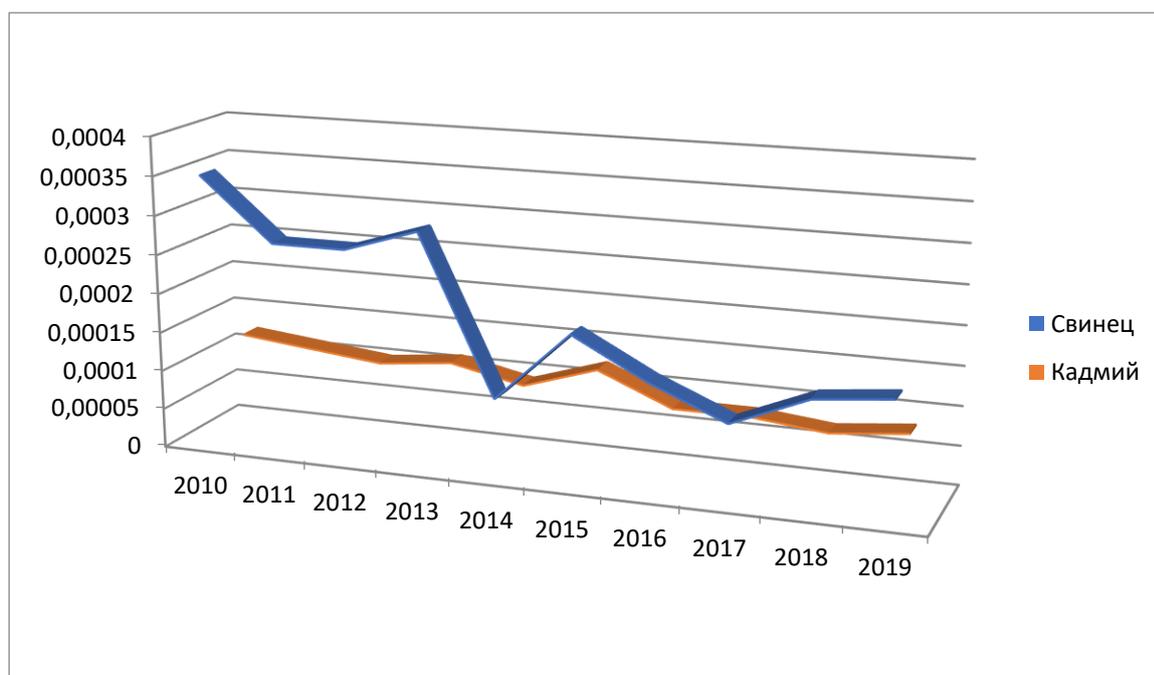


Рисунок 3.5 – Изменение концентраций свинца и кадмия в атмосферном воздухе района В. за период 2010-2019гг.

Подобную динамику можно также отметить для меди и цинка. Ситуация характеризуется постепенным снижением концентраций данных металлов в атмосферном воздухе: в период 2010-2019 гг. произошло уменьшение показателей концентраций меди в 2 раза, а цинка в 3,5 раза(рисунок 3.6).

Динамика изменений среднемесячных концентраций металлов в течение года свидетельствует об увеличении концентраций загрязняющих веществ в атмосферном воздухе в летний и осенний периоды, а зимний и весенний периоды характеризуются снижением степени загрязнения атмосферного воздуха, хотя статистически значимые различия относительно среднегодовых величин не были обнаружены ($p > 0,05$)

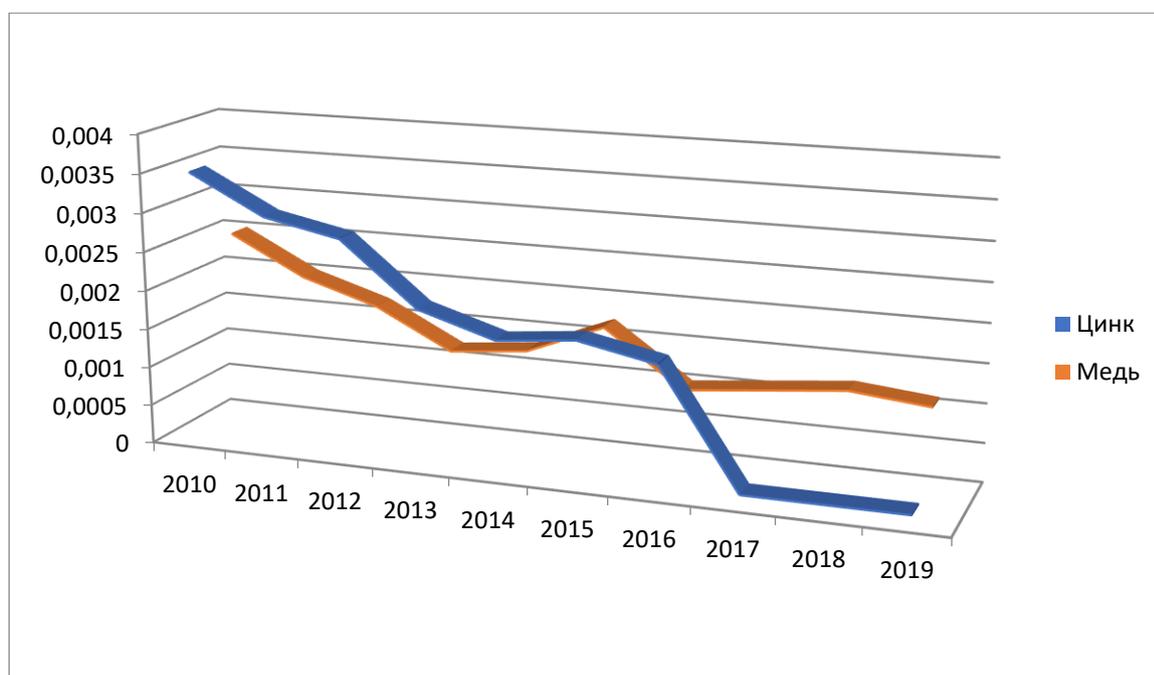


Рисунок 3.6 – Изменение концентраций цинка и меди в атмосферном воздухе района В. за период 2010-2019гг.

Определенный интерес представляет сравнение ежемесячных концентраций свинца, кадмия, меди и цинка, поскольку позволяет оценить динамику сезонных колебаний концентрации металлов. Известно, что ТМ имеют удельный вес более 5г/см^3 , в условиях открытой атмосферы они быстро оседают – дальность распространения превышающих ПДК концентраций свинца в атмосферном воздухе составляет от 0,3 до 1 км для машиностроительных и полиграфических предприятий, до 2-3 – км для аккумуляторных и металлургических[45]. Совокупность метеорологических параметров также способна изменить данный процесс. В наших наблюдениях прослеживаются волнообразные колебания концентраций металлов в течение года, но по отношению к среднегодовым значениям данные колебания статистически не значимы ($p > 0,05$).

Как правило, наиболее высокие концентрации свинца и кадмия в районе Б. наблюдаются в зимний период, что можно связать с дополнительными выбросами в атмосферу продуктов горения топлива. Также обширная часть селитебной зоны данного района представлена частным сектором, где применяется печное отопление, а неблагоприятные погодные условия в этот период приводят к

накоплению свинца и кадмия в приземных слоях атмосферы. Максимальные концентрации цинка для данного района наблюдаются в мае и августе. Поскольку основным источником цинка для данного района являются предприятия цветной металлургии, то причиной регистрации повышенных концентраций данного металла в мае и августе будет недостаточное количество осадков в эти месяцы. Загрязнение атмосферного воздуха медью в данном районе относительно стабильно в течение всего года.

В районе Пр. ежемесячные показатели загрязнения атмосферного воздуха ТМ имеют несколько другой характер. Повышенные концентрации свинца и кадмия наиболее характерны в мае и августе, что вероятно связано с увеличением количества автотранспорта в данный период и уменьшением количества атмосферных осадков. Для весенне-летнего периода характерно повышение показателей содержания в воздухе меди и цинка.

Анализ концентрации ТМ в воздухе промышленных районов Б. и Пр. в сравнении с условно чистым районом В. свидетельствует о статистически достоверном превышении их среднегодовых значений ($p < 0,01$).

3.3 Характеристика содержания тяжелых металлов в питьевой воде

Вода, как фактор биосферы, обеспечивает нормальную жизнедеятельность организма человека за счет водного пути поступления эссенциальных макро- и микроэлементов и, как следствие, является потенциальным источником поступления ТМ, которые негативно влияют на состояние организма. Водная среда является одним из основных резервуаров накопления ТМ [45]. В отличие от атмосферного воздуха, значительный вклад в загрязнение питьевой воды ТМ вносят природные (грунтовые и артезианские) воды, которые вымывают тяжелые металлы из почвы, горных пород, грунта и переносят их в источники хозяйственного и питьевого водоснабжения населения [46,121]. Следует отметить, что водоснабжение населения ДНР на 85% обеспечивается за счёт поверхностных водоисточников и около 15% приходится на долю подземных [7]. К особенностям

водоснабжения районов наблюдения относится их централизованный характер с преобладающим использованием воды канала Северский Донец-Донбасс, Верхне-Кальмиусского водохранилища, питание которого также происходит вышеуказанным каналом, а в ряде случаев происходит использование подземных водоисточников, что характерно для частного сектора районов Б. и Пр.

Проведен анализ содержания ТМ в питьевой воде, которая используется для централизованного хозяйственного и питьевого водоснабжения за период с 2010 по 2019 год по данным гигиенического мониторинга, проводимого Донецким городским центром Республиканского центра СЭН ГСЭС МЗ ДНР в районах наблюдения. Также был проведен анализ проб источников питьевого водоснабжения (канал Северский Донец-Донбасс и Верхне-Кальмиусское водохранилище) по данным лабораторного центра КП "Вода Донбасса". Оценивались среднемесячные концентрации металлов в течение года в соответствии требованиям СанПин 2.1.4.1074-01. "Питьевая вода. Гигиенические требования к качеству воды централизованных систем питьевого водоснабжения. Контроль качества".

Полученные данные по Верхне-Кальмиусскому водохранилищу представлены в таблице 3.7 и свидетельствуют о том, что свинец, медь, цинк и кадмий в водопроводной воде содержатся в концентрациях, соответствующих ПДК. В питьевой воде данного водоисточника в течение 2010-2019 наблюдается значительное повышение концентраций свинца и кадмия по среднегодовым показателям, за данный период средний прирост составляет в 3,1 раза, в сравнении с показателями 2010 года и составляет $0,0022 \pm 0,0005$ мг/дм³ и $0,00205 \pm 0,0015$ мг/дм³ соответственно. Аналогичная закономерность прослеживается и для цинка, среднегодовая концентрация которого в период 2010-2019 гг. увеличилась в 9,6 раз по сравнению с 2010 годом. Концентрация меди в питьевой воде по среднегодовым показателям соответствует гигиеническим нормам.

Одним из факторов, которые влияют на качество питьевой воды в Донецке, является консервация шахт, потому что при так называемой мокрой консервации,

прекращается выкачка воды из шахтных выработок, и по этой причине шахтные воды содержат в себе большое количество загрязняющих веществ, таких как ТМ, нефтепродукты, различные эмульсии, органические и неорганические примеси.

Таблица 3.7 – Среднегодовые концентрации тяжелых металлов в воде Верхне-Кальмиусского водохранилища за 2010-2019г.(M±m)

Годы	Содержание вредных веществ (мг/дм ³)			
	Свинец	Медь	Цинк	Кадмий
2010	0,00035±0,0001	0,0015±0,001	0,015±0,001	0,00002±0,000005
2011	0,0007±0,0001	0,0014±0,001	0,032±0,001	0,00003±0,000005
2012	0,001±0,0005	0,002±0,0005	0,034±0,001	0,00006±0,000005
2013	0,0014±0,0001	0,002±0,0005	0,091±0,002	0,00009±0,000005
2014	0,00099±0,00008	0,003±0,0005	0,1±0,005	0,00009±0,000001
2015	0,0019±0,0007	0,003±0,0005	0,292±0,005	0,0001±0,00005
2016	0,0014±0,0001	0,001±0,00055	0,06±0,005	0,00008±0,000001
2017	0,001±0,0005	0,001±0,00055	0,36±0,005	0,00015±0,000001
2018	0,0014±0,0001	0,001±0,00055	0,2±0,005	0,0002±0,000001
2019	0,0015±0,0001	0,0015±0,0005	0,265±0,005	0,0002±0,000001
В среднем	0,0011±0,0001	0,0017±0,0005	0,144±0,005	0,0001±0,00001
Мин/макс.	0,00035/0,0019	0,001/0,003	0,015/0,36	0,00002/0,0002
ПДК	0,003	1,0	5,0	0,001
Класс опасности	2	3	3	2

Динамика изменений среднегодовых показателей содержания тяжелых металлов в воде Верхне-Кальмиусского водохранилища представлена на рисунках 3.7 – 3.8

Полученные данные о концентрации тяжелых металлов в воде канала Северский Донец-Донбасс представлены в таблице 3.8 и свидетельствуют о том, что свинец и цинк определяются в пределах, допустимых ПДК. В воде данного водоемисточника за период 2010-2019 гг. наблюдается повышение концентраций

свинца и кадмия в 2,6 раза по отношению к 2010 году. Схожая ситуация характерна для цинка, концентрация которого увеличилась в 1,9 раз за десятилетний период относительно 2010 года. При исследовании среднегодовых концентраций меди можно констатировать, что происходят волнообразные колебания концентрации данного металла в течение года, но по отношению к среднегодовым показателям данные колебания статистически не значимы ($p > 0,05$).

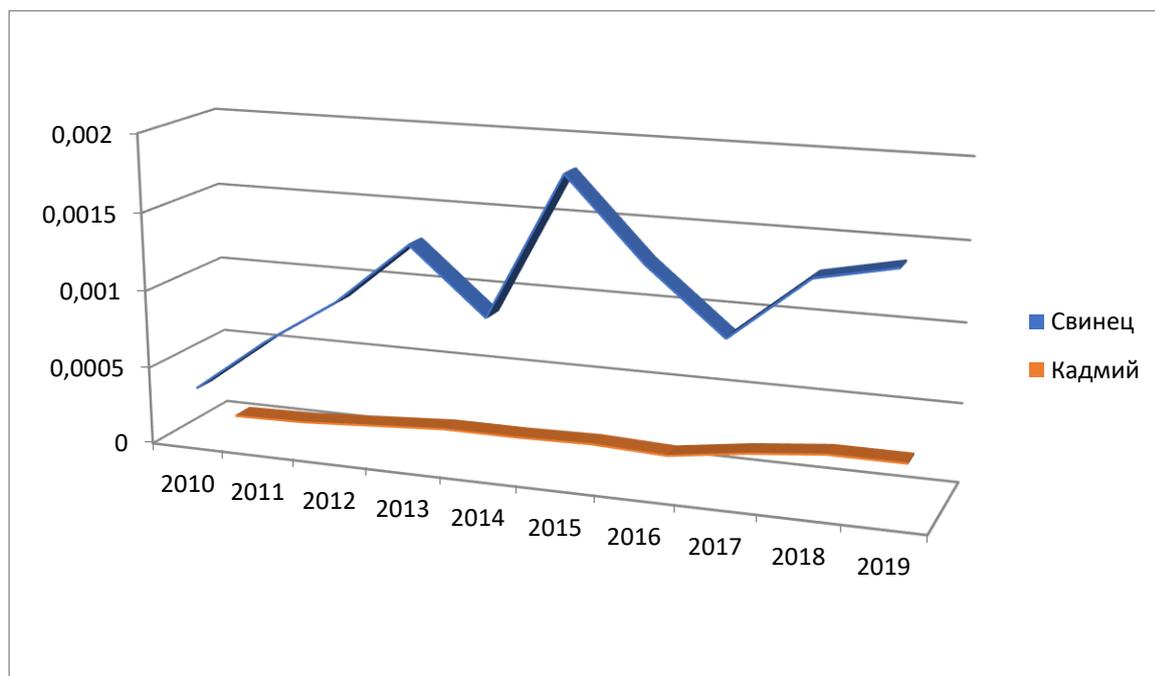


Рисунок 3.7 – Изменение концентраций свинца и кадмия в воде Верхне-Кальмиусского водохранилища за период 2010-2019гг.

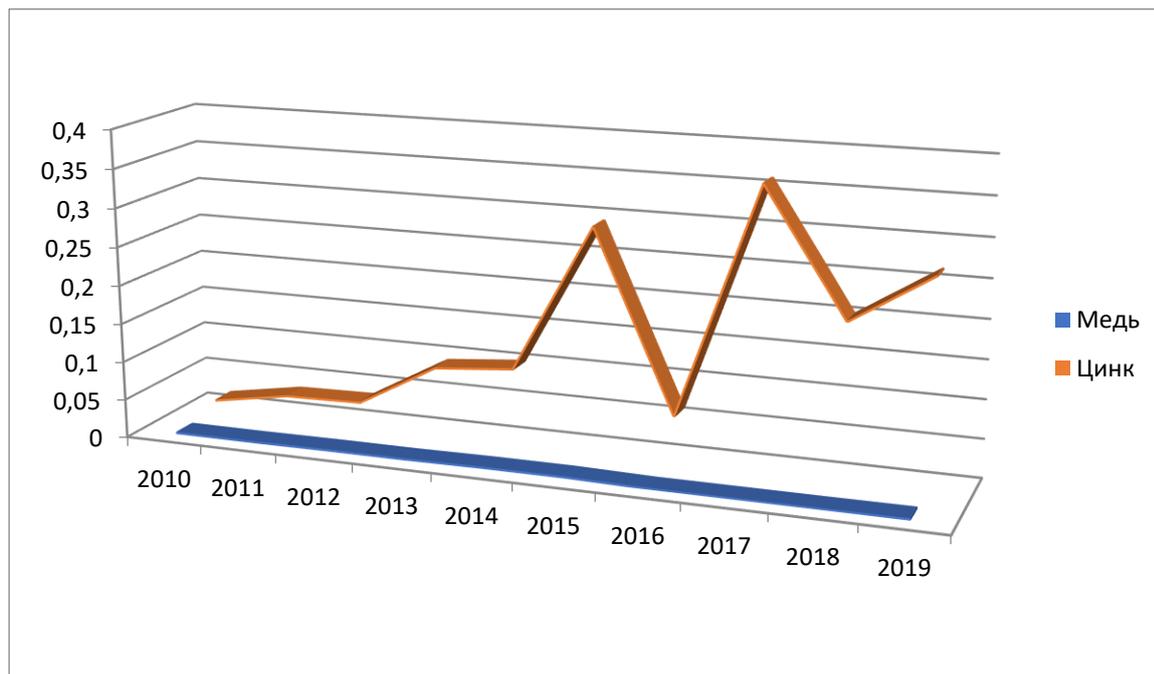


Рисунок 3.8 – Изменение концентраций меди и цинка в воде Верхне-Кальмиусского водохранилища за период 2010-2019гг.

Сравнительная характеристика концентрации ТМ в питьевой воде свидетельствует о достоверном превышении среднегодовых величин свинца, кадмия и цинка ($p < 0,05$) в воде Верхне-Кальмиусского водохранилища в сравнении с концентрациями в воде канала Северский Донец-Донбасс.

Таблица 3.8 – Среднегодовые концентрации тяжелых металлов в воде канала Северский Донец- Донбасс за 2010-2019г.($M \pm m$)

Годы	Содержание вредных веществ (мг/дм ³)			
	Свинец	Медь	Цинк	Кадмий
2010	0,0006±0,0001	0,002±0,001	0,066±0,001	0,00005±0,000005
2011	0,0008±0,0001	0,001±0,0005	0,062±0,001	0,0001±0,000005
2012	0,0009±0,0001	0,002±0,0005	0,068±0,001	0,00002±0,000005
2013	0,0009±0,0001	0,003±0,001	0,047±0,002	0,00006±0,000005
2014	0,0008±0,0001	0,002±0,001	0,093±0,005	0,0001±0,000001

Продолжение таблицы 3.8

2015	0,0011±0,0001	0,002±0,0005	0,095±0,005	0,0001±0,00005
2016	0,0012±0,0001	0,001±0,0005	0,087±0,005	0,00005±0,000001
2017	0,001±0,0001	0,002±0,0005	0,054±0,005	0,0001±0,000001
2018	0,0011±0,0001	0,002±0,0005	0,36±0,05	0,0001±0,000001
2019	0,001±0,0001	0,001±0,0005	0,2±0,05	0,0001±0,000001
В среднем	0,00094±0,0001	0,0018±0,0005	0,11±0,005	0,00008±0,00001
Мин/макс.	0,0006/0,0012	0,001/0,003	0,047/0,36	0,00002/0,0001
ПДК	0,003	1,0	5,0	0,001
Класс опасности	2	3	3	2

Динамика изменений среднегодовых показателей ТМ в воде канала Северский Донец– Донбасс представлена на рисунках 3.9 – 3.10.

Анализ результатов исследований в динамике 2010-2019 годов выявил настораживающую особенность, которая состоит в постепенном увеличении концентраций изучаемых ТМ в воде источников, используемых для питьевого водоснабжения города Донецка. Возможными причинами такого явления, наряду с последствиями загрязнения водоёмов промышленными стоками, является миграция металлов в воду из загрязненной ТМ почвы, также нельзя исключать большое количество аварийных ситуаций, возникающих на данных объектах в результате локального военного конфликта.

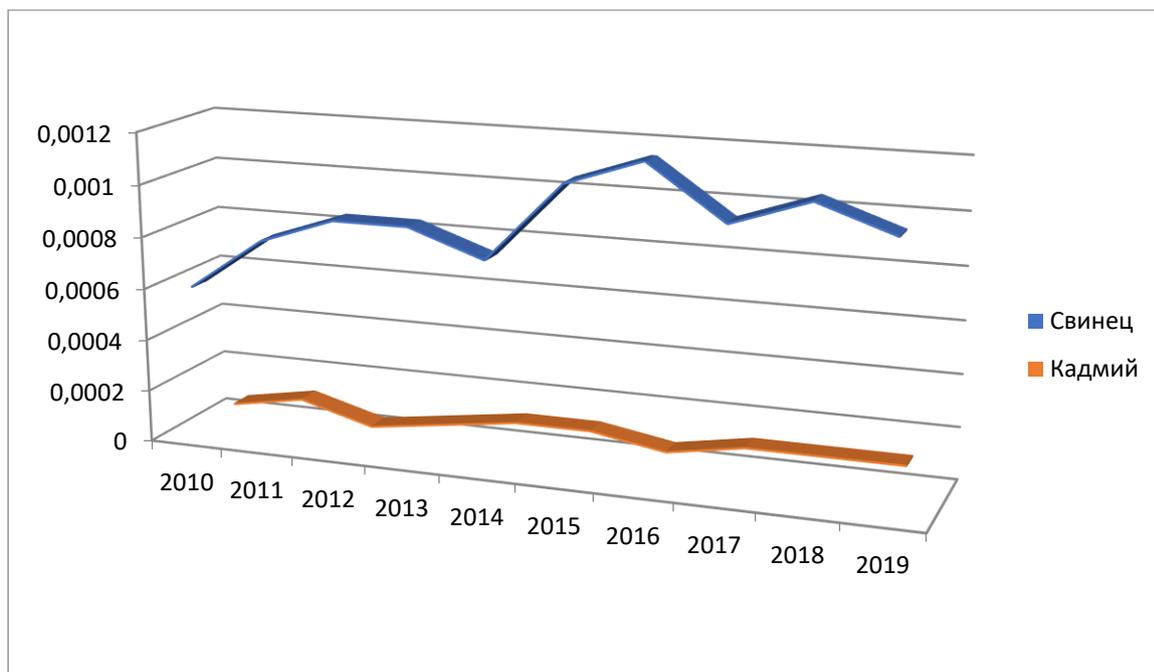


Рисунок 3.9 – Изменение концентраций свинца и кадмия в воде канала Северский Донец–Донбасс за период 2010-2019гг.

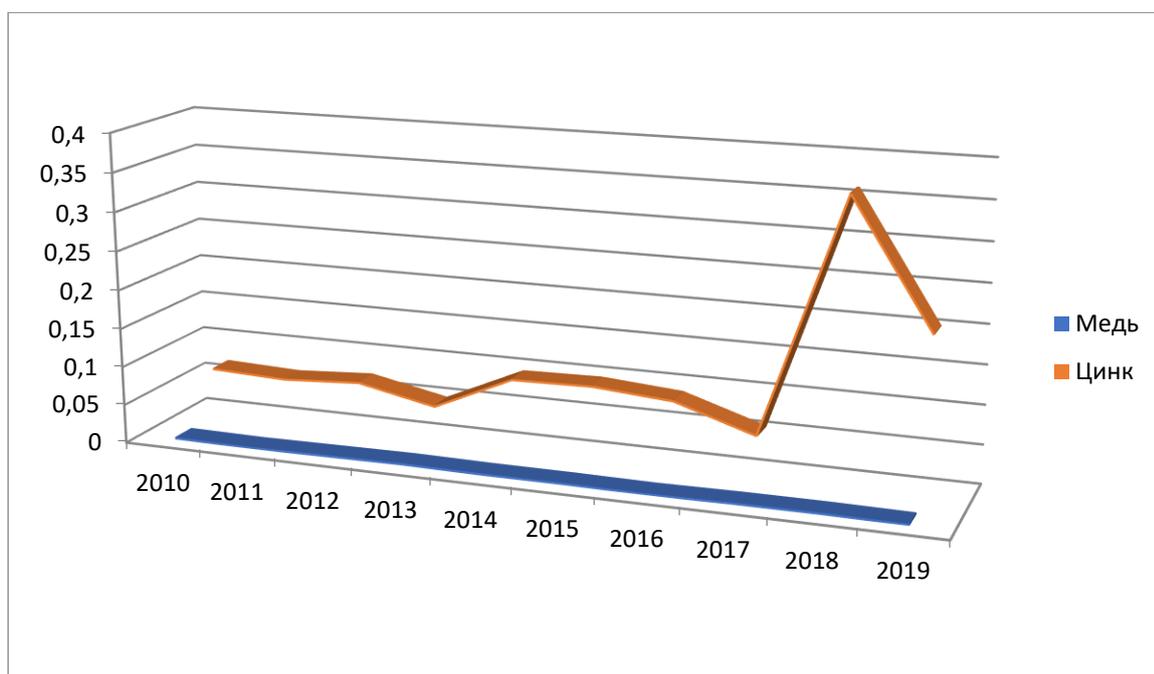


Рисунок 3.10 – Изменение концентраций меди и цинка в воде канала Северский Донец–Донбасс за период 2010-2019гг.

При анализе динамики изменений концентраций свинца в водопроводной питьевой воде района Б. с 2010 года наблюдается значительное повышение его

концентрации по среднегодовым величинам. За период 2010-2016 концентрация этого металла достоверно увеличилась 3,9 раз, а период 2017-2019 в 6,3 раза и составила соответственно $0,00094 \pm 0,0001$ и $0,0018 \pm 0,0001$ мг/дм³. В ряде проб за период 2015-2019 год концентрации свинца достигали уровня ПДК, а в частных случаях превышали его. Анализ содержания кадмия также выявил увеличение за период 2010-2014 годы в 2,1 раза и в 2,7 раз в период 2015-2019 годы. Концентрация меди в питьевой воде в период 2010-2014 годы увеличилась в 2,4 раза, а в период 2015-2019 снизилась в 1,5 раз. Динамика изменений концентраций цинка в питьевой воде за период 2010-2019 г.: достоверное увеличение в 9,6 раз ($p < 0,01$), составляет в среднем $0,144 \pm 0,005$ мг/дм³.

Полученные данные по водопроводной воде района Пр. говорят о том, что, как и для района Б., в анализируемых пробах отмечается тенденция к увеличению концентрации свинца по среднегодовым величинам: в период 2010-2014 г. в 2,9 раз, а в 2015-2019 г. – в 3,1 раз больше по сравнению с 2010 годом и составляет $0,00094 \pm 0,0001$ и $0,001 \pm 0,0001$ мг/дм³ соответственно. Важно отметить, что средняя концентрация свинца за данный период превышает концентрации свинца в питьевой воде незагрязненных территорий[56]. В отдельных пробах концентрации свинца достигали уровня ПДК, максимальное значение показателей свинца в питьевой воде за анализируемый период превышало ПДК в 2,3 раза. Динамика изменений концентраций кадмия за 10-летний период, показывает повышение среднегодовых показателей в 2,4 раза по сравнению с 2010 годом. Концентрация меди характеризуется незначительным снижением в 1,56 раза. Изменение концентраций цинка во втором промышленном районе, характеризуется увеличением показателей в 2010-2014 годах в 3,8 раза, а в 2015-2019 гг. в 6,2 раза, сохраняется тенденция к увеличению.

Анализ концентраций металлов в водопроводной воде по среднемесячным показателям не дает возможности установить какую-либо закономерность для всех анализируемых водоисточников, хотя по отдельным водоемам можно определить некоторые особенности, например, концентрация меди в водопроводной воде района Б. увеличивается в осенний период, а в района Пр. – в

зимний период. Содержание свинца увеличивается в летние месяцы, а цинка – в начале весны и осени. Максимальные величины среднемесячных концентраций установлены в январе-марте до 0,06 мг/дм³. В то же время в питьевой воде условно чистого Ворошиловского района, среднемесячная концентрация ТМ в питьевой воде стабильна на протяжении всего года.

Таким образом, гигиеническая оценка содержания ТМ в питьевой водопроводной воде, свидетельствует о том, что среднемесячные концентрации в целом соответствуют гигиеническим требованиям, хотя превышают концентрации металлов незагрязненных территорий, что соответствует данным литературы[56]. Анализ динамики исследований ТМ за 10 летний период наблюдения указывает на постепенное увеличение концентраций свинца, кадмия и цинка в питьевой воде в 1,6-9,6 раз.

РАЗДЕЛ 4. ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА БИОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ИНТОКСИКАЦИИ ТЯЖЕЛЫМИ МЕТАЛЛАМИ

В рамках данного исследования было проведено изучение биомаркеров, т.е. содержания ТМ в биологических средах. Предпочтение было отдано неинвазивным методам исследования – определению ТМ в ногтях, волосах, моче. Часть проб представлена анализом цельной крови на содержание ТМ. Данные представлены в таблице 4.1. С 2006 по 2013г. было обследовано 3078 человек из них 1201 мужского и 1877 женского пола. Возрастное распределение было следующим: дети и подростки – 592 человек (323 мальчика и 269 девочек) в возрасте от 6 до 17 лет, молодой возраст (25-44) – 1327 человек (410 мужчин и 917 женщин), средний возраст (44-60) – 1029 человек (428 мужчин и 601 женщина), пожилой возраст (60-75) – 130 человек (40 мужчин и 90 женщин),

Таблица – 4.1. Количество проведенных исследований по определению ТМ в ногтях, волосах, моче и цельной крови в условиях лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» (г. Донецк). 2006-2013гг.

год		2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013
Возраст									
Дети и подростки (6-17 лет)	м	12	81	174	16	13	8	6	13
	ж	7	60	145	15	12	9	7	14
Молодой возраст (25-44)	м	16	70	52	39	44	36	51	102
	ж	39	220	395	41	42	39	48	93
Средний возраст (44-60)	м	25	54	27	54	47	29	27	165
	ж	49	174	68	49	48	31	31	151
Пожилой возраст (60-75)	м	0	9	5	3	5	8	0	10
	ж	11	22	26	4	8	6	1	12
Всего		159	690	892	221	219	166	171	560

проживающих в ДНР. О содержании 32 химических элементов, в том числе 15 эссенциальных (кальций, калий, магний, натрий, фосфор, сера, хром, медь,

железо, йод, кобальт, марганец, молибден, селен, цинк), 3 условно эссенциальных (бор, кремний, ванадий), 9 токсичных (свинец, барий, кадмий, висмут, алюминий, ртуть, бериллий, таллий, мышьяк), 5 потенциально токсичных (стронций, никель, литий, сурьма, олово) в организме человека, судили по результатам исследования волос с помощью атомно-эмиссионной спектрометрии в индуктивно-связанной плазме и атомно-абсорбционной спектрометрии с электротермической атомизацией в условиях лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» (г. Донецк).

Всего в исследование включены 270 человек, проживающих в г.Донецке, которые разделены на две основные группы по 91 человеку и контрольную 88 человек. Группы были однородны по половому и возрастному составу. Все исследуемые проживали в сходных бытовых условиях, имели сопоставимый уровень дохода. Из исследования были исключены испытуемые, которые не соответствуют вышеприведенным критериям, а также имеют хронические заболевания дыхательных путей. Также были исключены жители, которые ранее подвергались воздействию промышленных токсичных и ядовитых веществ, в том числе тяжелыми металлами, были исключены пациенты с высокой степенью алкоголизации.

Был проведен спектральный анализ волос с оценкой содержания ТМ (свинец, кадмий, цинк, медь, ртуть, бериллий). Результаты химического анализа данных элементов представлены в таблице 4.2.

Таблица 4.2 – Превышение допустимого содержания ТМ в волосах пациентов с ВДТБ Буденновского района

ТМ	Основная группа 1 (Буденновский район) n=91		Контрольная группа (Ворошиловский район) n=88	
	Абс.	%, $M \pm m$	Абс.	%, $M \pm m$
Свинец	71	78,1±5,1***	12	13,6±2,1
Кадмий	54	59,3±3,1***	9	10,1±1,7
Барий	3	3,1±0,5	0	0
Таллий	6	6,5±1	3	3,4±0,5
Ртуть	13	14,4±2,1*	1	1,1±0,1
Мышьяк	11	12,3±1,9**	0	0
Висмут	7	7,6±1,2*	0	0
Алюминий	11	12,3±1,9**	1	1,1±0,1
Бериллий	8	8,7±1,4*	1	1,1±0,1
Примечания: 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой; 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой; 3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой				

Как следует из таблицы 4.2 превышение допустимой концентрации свинца и кадмия в волосах испытуемых выявляется статистически значимо чаще ($p < 0,001$) у пациентов, проживающих в районе Б. 71 (78,1±5,1%) и 54 (59,3±3,1%), чем у пациентов из условно чистого района, превышение концентрации мышьяка и алюминия также регистрируется более часто у жителей района Б. 11 (12,3±1,9%) и 11 (12,3±1,9%) соответственно ($p < 0,01$). Увеличение концентраций ртути, висмута и бериллия выявлялись чаще у жителей промышленного района в отличие от жителей района В. 13 (14±2,1%), 7 (7,6±1,2%) и 8 (8,7±1,4%) соответственно ($p < 0,05$).

Также был проведен сравнительный анализ показателей ТМ в волосах жителей района Пр. в сравнении с жителями района В. Данные представлены в таблице 4.3.

Таблица 4.3 – Превышение допустимого содержания ТМ в волосах пациентов с ВДТБ Пролетарского района

ТМ	Основная группа 2 (Пролетарский район) n=91		Контрольная группа (Ворошиловский район) n=88	
	Абс.	%, $M \pm m$	Абс.	%, $M \pm m$
Свинец	63	69,1±4,9***	12	13,6±2,1
Кадмий	31	34,1±3,7***	9	10±1,7
Барий	1	1,1±0,1	0	0
Таллий	11	12,3±1,9**	3	3,4±0,5
Ртуть	7	7,6±1,2*	1	1,1±0,1
Мышьяк	4	4,3±0,6	0	0
Висмут	4	4,3±0,6	0	0
Алюминий	9	9,9±1,6**	1	1,1±0,1
Бериллий	6	6,5±1*	1	1,1±0,1

Примечания:
 1 * различие достоверно ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной группой;
 2 ** различие достоверно ($p < 0,01$) в сравнении с контрольной группой;
 3 *** различие достоверно ($p < 0,001$) в сравнении с контрольной группой

В анализах волос пациентов, проживающих в районе Пр., чаще выявляли превышение концентраций свинца и кадмия, чем у жителей условно чистого района 63 (69,1±4,9%) и 31 (34,1±3,7%) соответственно ($p < 0,001$). В отличие от первого промышленного района у испытуемых чаще выявляли превышение концентраций таллия в волосах по сравнению с жителями условно чистого района 11(12,3±1,9%), уровень достоверности ($p < 0,01$), также с данным уровнем достоверности было выявлено превышение концентраций алюминия 9 (9,9±1,6%).

Превышение концентраций ртути и бериллия достоверно чаще выявляли у жителей района Пр. ($p < 0,05$)

Учитывая полученные результаты о достоверном различии ТМ в волосах у пациентов с ВДТБ, проживающих в районе Б. в отличие от условно здоровых жителей Ворошиловского района была определена средняя концентрация ТМ у обследованных лиц (таблица 4.4)

Таблица 4.4 – Уровень концентрации ТМ у жителей района Б. и условно чистого района г.Донецка

ТМ	Допустимая концентрация мкг/г	Средняя концентрация ($M \pm m$), мкг/г		P
		Основная группа 1 (район Б.)	Контрольная группа (район В.)	
Свинец	<5	9,89±2,1*	1,1±0,21	0,011
Кадмий	<0,25	1,43±0,36*	0,06±0,0012	0,003
Барий	<6	1,8±0,41	0,62±0,06	
Таллий	<0,005	0,001±0,0005	0,0009±0,00001	
Ртуть	<1	0,99±0,19	0,3±0,1	
Мышьяк	<1	0,17±0,05	0	
Висмут	<2	0,43±0,05	0	
Алюминий	<25	7,27±1,64	2,3±0,3	
Бериллий	<0,005	0,0027±0,0001	0,0007±0,0001	

Примечание – * превышение допустимой концентрации

Как следует из таблицы 4.4, средняя концентрация каждого из выявленных ТМ у пациентов, проживающих в районе Б., превышает значения выявленные у жителей условно чистого района, но значимые различия удалось выявить только для кадмия и свинца (концентрация 1,43±0,36 мкг/г и 9,89±2,1 мкг/г соответственно) уровень значимости различий $p = 0,003$ для кадмия и $p = 0,011$ для свинца.

Анализ данных исследований, проведенных в районе Пр., говорит о превышении средних концентраций 5 ТМ, по сравнению с районом В., достоверные различия были выявлены для трех ТМ – свинца, кадмия и алюминия: концентрация $7,1 \pm 1,4$ мкг/г ($p = 0,014$), $0,94 \pm 0,15$ мкг/г ($p = 0,002$) и $9,27 \pm 1,84$ мкг/г ($p = 0,01$) соответственно. Данные средних концентраций ТМ, определенных в волосах пациентов с ВДТБ проживающих в районе Пр. г.Донецка, по сравнению с жителями района В. представлены в таблице 4.5.

Таблица 4.5 – Уровень концентрации ТМ у жителей района Пр. и условно чистого района г.Донецка

Название ХЭ	Допустимая концентрация мкг/г	Средняя концентрация ($M \pm m$), мкг/г		P
		Основная группа 1 (район Пр.)	Контрольная группа (район В.)	
Свинец	<5	$7,1 \pm 1,4^*$	$1,1 \pm 0,21$	0,014
Кадмий	<0,25	$0,94 \pm 0,15^*$	$0,06 \pm 0,0012$	0,002
Барий	<6	$0,87 \pm 0,17$	$0,62 \pm 0,06$	
Таллий	<0,005	$0,0017 \pm 0,0005$	$0,0009 \pm 0,00001$	
Ртуть	<1	$0,69 \pm 0,09$	$0,3 \pm 0,1$	
Мышьяк	<1	$0,19 \pm 0,05$	0	
Висмут	<2	$0,21 \pm 0,055$	0	
Алюминий	<25	$9,27 \pm 1,84$	$2,3 \pm 0,3$	0,01
Бериллий	<0,005	$0,0019 \pm 0,0001$	$0,0007 \pm 0,0001$	

Примечание – * превышение допустимой концентрации

Полученные результаты при сравнении средних концентраций ТМ в волосах у жителей в промышленных и условно чистом районах г.Донецка, явились основанием для установления уровня концентраций в волосах ТМ, которые определяют риск развития ВДТБ .

Согласно нашим результатам, представленным в таблице 4.6, был установлен уровень концентраций свинца и кадмия в организме человека, который повышает риск заболевания ВДТБ. Полученные данные свидетельствуют о том, что определенные нами концентрации, превышают нормативные показатели и требуют коррекции.

Таблица 4.6 – Уровни концентрации ТМ в волосах, определяющие риск развития ВДТБ.

ТМ	Уровень концентрации в волосах мкг/г	Se%	Sp%	P
Свинец	5,84	77	72	0,018
Кадмий	0,36	85	83	0,009
Барий	6,1	31	29	0,141
Таллий	0,006	70	69	0,114
Ртуть	1,75	71	69	0,131
Мышьяк	1,18	51	49	0,012
Висмут	2,21	47	45	0,133
Алюминий	28,4	63	61	0,01
Бериллий	0,007	56	54	0,14

В нашем исследовании превышение допустимого содержания свинца в волосах у пациентов, проживающих в промышленных районах, регистрировалось в среднем в 5,9 раз чаще, чем у жителей условно чистого района. Подобная ситуация характерна и для кадмия, превышение его концентраций регистрировали в среднем в 4,7 раз чаще. Следует отметить, что содержание свинца и кадмия в волосах у всех обследуемых пациентов, проживающих в промышленных районах г.Донецка, превышало предельные концентрации данных веществ. Концентрация свинца в волосах пациентов, проживающих в районе Б., превышала предельную концентрацию в 1,97 раза ($9,89 \pm 2,1$ мкг/г), а кадмия в 5,72 раза ($1,43 \pm 0,36$ мкг/г)

при уровне достоверности $p < 0,001$; для района Пр. концентрация свинца в волосах пациентов превышала нормативные показатели в 1,42 раза ($7,1 \pm 1,4$ мкг/г), а кадмия в 3,76 ($0,94 \pm 0,15$ мкг/г) при уровне достоверности $p < 0,001$. Установлена прямая сильная корреляционная связь между концентрацией тяжелых металлов в почве (свинец и кадмий) и концентрацией токсичных элементов в волосах, уровень связи характеризуется как высокий и весьма высокий +0,75 для Pb и +0,93 для Cd.

Также при анализе собранного анамнеза было установлено, что в группе пациентов с ВДТБ, курили $64,2 \pm 3,7\%$ (из них пассивно $21,4 \pm 1,4\%$), при этом достоверно чаще курили пациенты с ВДТБ ($74,7 \pm 2,7$) , в сравнении со здоровыми ($27,4 \pm 5,7\%$, $p < 0,001$) и продолжали курить в течение всего курса лечения. Для оценки хронического поступления свинца и кадмия в организм человека в процессе табакокурения, была разработана расчетная формула:

$$\varphi = (N * m_{Pb}) * F,$$

где φ – среднее поступление свинца в процессе курения в год; N – количество сигарет выкуриваемых в день; m_{Pb} – средняя концентрация свинца, вдыхаемого при выкуривании одной сигареты, – исходя из данных литературы [102,103,104] содержание свинца в одной сигарете варьирует в зависимости от качества табака от 2,5 мкг до 2,9 мкг для сигарет с фильтром и 12,2 мкг для сигарет без фильтра; F – количество дней курения в году.

Также была разработана формула для оценки поступления кадмия в организм человека:

$$\varphi = (N * m_{Cd}) * F,$$

где φ – среднее поступление кадмия в процессе курения в год; N – количество сигарет выкуриваемых в день; m_{Cd} – средняя концентрация кадмия вдыхаемого при выкуривании одной сигареты, – исходя из данных литературы [102,103,104] содержание кадмия в одной сигарете составляет 0,05 мкг; F – количество дней курения в году.

Была проведена оценка количества выкуриваемых сигарет у пациентов контрольных и основной групп, а также среднее количество дней курения в году

для дальнейшего расчета поступления свинца и кадмия в организм пациента в результате курения. Данные представлены в таблице 4.7.

Таблица 4.7 – Данные расчета поступления свинца и кадмия в организм пациента.

Группа сравнения	Среднее количество выкуриваемых сигарет в день ($M \pm m$)	Среднее количество дней курения ($M \pm m$)	Объем поступления ТМ (гр/год)	
			Pb	Cd
Основная группа № 1(район Б.)	17,3±3,3	313,5±10,3	0,04±0,001	0,0027±0,00005
Основная группа № 2(район Пр.)	15,5±4,3	295,0±7,5	0,03±0,001	0,0022±0,00005
Контрольная группа (район В.)	9,3±4,5	290,1±7,3	0,02±0,0005	0,0013±0,00005

Проведенный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости $r=0,93$ между курением и превышением допустимой концентрации свинца и кадмия в организме пациента.

Средняя концентрация свинца и кадмия у пациентов с ВДТБ $8,51 \pm 1,75$ мкг/г и $1,18 \pm 0,26$ мкг/г соответственно, была статистически значимо выше, чем в контрольной группе $1,1 \pm 0,21$ мкг/г и $0,06 \pm 0,01$ мкг/г. Средние концентрации тяжелых металлов у пациентов с ВДТБ превышали допустимые концентрации в 1,7 и 4,7 раза для свинца и кадмия соответственно. По результатам проведенного ROC-анализа было установлено, что уже при концентрации 5,84 мкг/г свинца в волосах в 77% случаев существует риск заболевания ВДТБ (рисунок 4.1.).

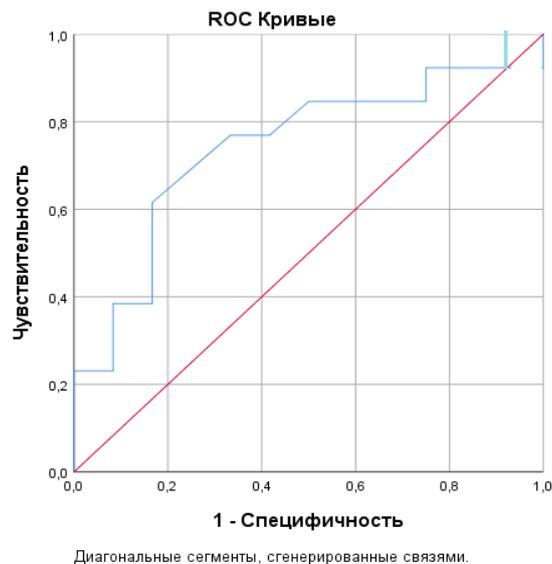


Рисунок 4.1 – ROC-кривая свинца (Se 77%, Sp 72%)

Также по данным функциональной характеристики Р приемника (ROC-curves) , было установлено, что уже при концентрации кадмия 0,36 мкг/г в волосах в 85% случаев существует риск развития ВДТБ(рисунок 4.2).

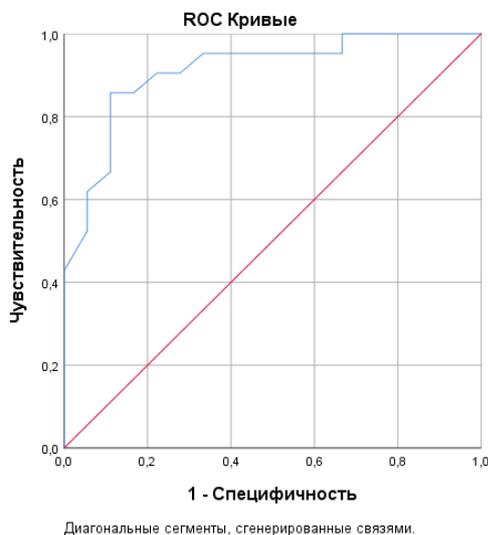


Рисунок 4.2 – ROC-кривая кадмия (Se 85%, Sp 83%)

Обращают на себя внимание и другие токсичные ТМ, такие как таллий: риск развития ВДТБ при концентрации в волосах 0,006 мкг/г составил 70%, ртуть – 71 % при концентрации 1,75 мкг/г, алюминий– 63% при концентрации 28,4 мкг/г .

Таким образом, в результате исследования доказано, что наличие или превышение концентрации любого из следующих ТМ свинец (Pb) $\geq 5,84$ мкг/г (Se =77%, Sp =72%), кадмий (Cd) $\geq 0,36$ мкг/г (Se =85%, Sp =83%), таллий (Tl) $\geq 0,006$ мкг/г (Se =70%, Sp =69%), ртуть (Hg) $\geq 1,75$ мкг/г (Se =71%, Sp =69%), алюминий (Al) $\geq 28,4$ мкг/г (Se =63%, Sp =61%) обуславливает риск развития ВДТБ. Установлена прямая сильная корреляционная связь между концентрацией в почве и содержанием в волосах свинца ($r=+0,75$) и кадмия ($r=+0,93$).

РАЗДЕЛ 5. ВЛИЯНИЕ ИНТОКСИКАЦИИ СВИНЦОМ И КАДМИЕМ НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЁЗОМ НАСЕЛЕНИЯ, ПРОЖИВАЮЩЕГО В ЭКОКРИЗИСНОМ РЕГИОНЕ

Туберкулёз в настоящее время представляет сложную медико-биологическую проблему. Полиморфизм возникающих при этом заболеваний патофизиологических расстройств, специфических, неспецифических и параспецифических изменений в органах и тканях является результатом сложных причинно-следственных отношений между возбудителем заболевания, реактивностью организма и многообразием влияния факторов внешней среды.

По данным ВОЗ за 2019 год во всем мире от туберкулёза умерло 1,4 миллиона человек (в том числе 208 тыс. человек с ВИЧ - инфекцией). Во всем мире туберкулёз является одной из 10 основных причин смерти и основной причиной смерти, обусловленной каким-либо одним возбудителем инфекции (опережая ВИЧ/СПИД). По оценкам ВОЗ в 2019 году туберкулёзом заболели 10 миллионов человек, включая 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей. Туберкулёз встречается во всех странах и возрастных группах без исключений. Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ-ТБ) по-прежнему представляет собой кризисную ситуацию и угрозу безопасности в области здравоохранения. В 2019 г. было выявлено и поставлено на учет в общей сложности 206 030 человек с туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью или с устойчивостью к рифампицину (МЛУ/РУ-ТБ), что на 10% больше, чем в 2018 г. (186 883 человека). Во всем мире заболеваемость туберкулезом снижается примерно на 2% в год, а в период с 2015 по 2019 г. совокупное снижение составило 9%. Это менее половины от предусмотренного в Стратегии по ликвидации туберкулеза контрольного показателя на период с 2015 по 2020 г., составляющего 20%. По оценкам за период с 2000 по 2019 г. благодаря диагностике и лечению туберкулеза было спасено 60 миллионов человеческих жизней. Одна из задач в области здравоохранения в рамках Целей в области устойчивого развития (ЦУР) заключается в том, чтобы к 2030 г. положить конец эпидемии туберкулеза.

5.1. Гигиеническая оценка состояния здоровья населения по районам города Донецка

В 2019 году эпидемиологическая ситуация по туберкулёзу (ТБ) в Республике находится под управляемым контролем с сохранением тенденции к ее дальнейшей стабилизации, что подтверждается данными эпидемиологического мониторинга.

Так, все основные эпидемиологические показатели по ТБ по итогам 2019 года были, минимум на 20% ниже своих базовых значений (до 2014 года), при этом темп снижения показателей в среднем составляет 7% в сравнении 2018 годом.

В целом по Республике за последние 5 лет (2014-2019гг.) снижение основных эпидемиологических показателей по ТБ составляет:

- (-) 28% – для показателя общей заболеваемости ТБ, включая ВИЧ ассоциированный туберкулез (ТБ/ВИЧ) (24,5 на 100 тысяч населения (т.н.)) по системе Министерства Здравоохранения Донецкой Народной Республики (МЗ ДНР), в том числе среди детей и подростков 0-14 лет (3,6 на 100 т.н.) показатель снижения составил (-) 29%
- (-) 44% – для показателя смертности от ТБ (3,3 на 100 т.н.)
- (-) 41% – для показателя смертности от ТБ/ВИЧ (3,6 на 100 т.н.)
- (-) 43% – для показателя общей смертности от ТБ и ТБ/ВИЧ (6,9 на 100 т.н.)
- (-) 37% – для показателя распространенности ТБ (76,4 на 100 т.н.)

В 2019 г. основные ТБ-показатели в целом по Республике продолжают снижаться, в том числе в сравнении с 2018 годом:

- заболеваемость ТБ включая ТБ/ВИЧ снизилась на 11,2% и в среднем составила 24,5 на 100 т.н.
- распространенность ТБ – снизилась на 14,2% и в среднем составила 74,6 на 100 т.н.

- суммарная смертность от ТБ и ТБ/ВИЧ – снизилась на 6,8% (6,9 на 100 т.н.), несмотря на некоторое увеличение (+6%) числа умерших от ТБ.
- с 14 случаев в 2018 году, до 13 случаев в 2019 году уменьшилось общее число заболевших ТБ детей в возрасте 0-17 лет (среди подростков сократилось с 7 до 3 случаев, а в возрасте 0-14 лет – выросло с 7 до 10 случаев .

Снижение заболеваемости ТБ в 2019 году зафиксировано на 11 из 19 административных территорий Республики, еще на 6 – зафиксирован её прирост, но без превышения базовых (до 2014 г.) значений и только на двух – с их превышением.

Кроме того по итогам 2019 года был улучшен ряд стандартизированных ТБ-индикаторов, характеризующих качество и результативность основных противотуберкулёзных мероприятий в Республике (выявление, диагностика, лечение ТБ), большая часть которых остается либо в пределах, либо приближается к международным нормативам ВОЗ.

- удельный вес деструктивного ТБ – < 50%
- бактериологическая верификация диагноза ТБ – 62% (против 61% в 2018г. и 50% в 2017г.)
- активное выявление больных ТБ при профилактическом охвате флюорографией, скрининг взрослого населения до 50% (при 36% годовом охвате населения)
- выявление заразных больных ТБ, методом бактериоскопии мокроты на дофтизиатрическом этапе – 66%
- излечение больных чувствительным (условно чувствительным) ТБ суммарно – 73,9% (без сопутствующей ВИЧ- инфекции - 83%)
- излечение больных мультирезистентным ТБ - 63% против 56% в 2018г.
- абациллирование после первого года лечения /ИФ/ -78% против 74% в 2018г.

В то же время актуальной для ДНР в текущем году остается проблема ВИЧ-ассоциированного ТБ: более 30% в структуре впервые заболевших ТБ, при этом

70% больных данной категории ранее длительно состояли на ВИЧ-учете, но по разным причинам не были охвачены антиретровирусной терапией. Также с 2018 г. продолжается рост показателя распространенности на территории республики мультирезистентного ТБ (до 30% в структуре заболеваемости ТБ), который не превышает базового показателя до 2014г. и является следствием высокого показателя отрывов больных ТБ от лечения.

На основании вышеизложенных данных был проведен анализ заболеваемости населения города Донецка туберкулёзом. Заболеваемость населения анализировалась за три периода– довоенный период с 2010 по 2013 гг., военный переходный – 2014-2016 гг. и военный стабильный – 2017-2019 гг. В период с 2010 по 2013 гг. анализ был проведен по утвержденным статистическим формам отчетности №12 "Отчет о количестве заболеваний" и № 33 "Отчет о больных туберкулёзом". В период с 2014 по 2016 и с 2017 по 2019 годы анализ проводился по сборникам показателей здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики, изданных республиканским центром организации здравоохранения, медстатистики и информационных технологий.

Также был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, проживающих в районах с повышенной концентрацией ТМ в почве, общее количество анализируемых случаев 431, 144 случая в районе Б., 143 случая в районе Пр. и 144 случая в районе В. г.Донецка. В исследование были включены пациенты Городского противотуберкулёзного диспансера г.Донецка с диагнозом по классификации МКБ-10 "А-15.0 - Туберкулёз легких подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры", в возрасте 34-39 лет, со сроком постановки диагноза не менее 2-х лет. Все обследуемые проживали в сходных бытовых условиях, имели сопоставимый уровень дохода. Из исследования были исключены пациенты, которые не соответствуют вышеприведенным критериям, а также имеют иные диагнозы по основной патологии или сопутствующие хронические заболевания дыхательных путей. Также были исключены пациенты, которые ранее

подвергались воздействию промышленных токсичных и ядовитых веществ, в том числе тяжелыми металлами, исключены пациенты с высокой степенью алкоголизации. Всего в исследование включены 270 человек, которые разделены на две основные группы по 91 человеку и одну контрольную 88 человек.

У всех испытуемых было проведено определение уровня тяжелых металлов в волосах и ногтях (биомаркеры), что является одним из показательных методов по установлению интоксикации тяжелыми металлами. Общее количество исследований 643: 130 исследований крови, 213 исследований мочи и 300 исследований волос. Данные по заболеваемости ВДТБ на 100 тысяч населения представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 – Данные о впервые диагностированном туберкулезе ВДТБ на 100 тысяч взрослого населения в г.Донецке за период 2010-2019 год.

	2010-2013	2014-2016	2017-2019
Буденновский	66,8	64,3	52,6
Ворошиловский	17,4	11,2	12,2
Калининский	40,5	28,6	30,3
Киевский	37,1	29,3	20,6
Кировский	64,6	46,9	45,1
Куйбышевский	62,9	47,7	47,5

Продолжение таблицы 5.1

Ленинский	58,9	40,3	35,5
Петровский	88,9	50,1	60,1
Пролетарский	87,4	62,5	53,3
В среднем	58,2	42,3	39,6
Мин/ макс.	17,4/ 88,9	11,2/ 64,3	12,2/ 60,1

Таким образом, анализ заболеваемости ВДТБ по районам г. Донецка показывает снижение показателей заболеваемости в период 2014-2016 г. в Буденновском районе на 3,8%, Ворошиловском на 36,7%, Калининском на 29,4%, Киевском на 21,0%, Кировском на 27,3%, Куйбышевском 24,1%, Ленинском 31,5%, Петровском на 43,6%, Пролетарском на 28,4%, среднее снижение показателя заболеваемости за первый военный период составило 27,3%. Основные причины снижения данного показателя можно разделить на три группы. (рисунок 5.1). В первую очередь, это изменение демографической ситуации в ДНР вызванное активным военным конфликтом, что привело к усилению внешней миграции населения, то есть выезду населения за пределы республики, но и также усилению внутренней миграции населения из городов и районных центров, где происходили активные боевые действия в более "спокойные" районы. Следующий важный фактор – демографические потери, который связан как с естественной убылью населения, так и с потерями населения в результате локального военного конфликта. Следующая группа факторов – социально -экономические. Снижение общего достатка населения и ухудшение социально бытовых условий, в первую очередь, оказывают действие на общую резистентность организма, как фактор, указывающий на снижение калоража рациона питания и снижение витаминизации населения. В некоторых случаях можно говорить о потере жилья и вынужденном переезде семьи в худшие социально-бытовые условия с сомнительной эпидемиологической обстановкой. Медицинские факторы указывают на снижение обращаемости населения по

сравнению с довоенным периодом 2010-2013 гг. и более высокими показателями отрыва больных ТБ от лечения. Несмотря на то, что социально-экономические и медицинские факторы оказывают в данном случае негативное влияние на уровень заболеваемости ВДТБ, они перевешиваются демографическими факторами и сохраняется риск роста заболеваемости ВДТБ в отсроченной перспективе 2022-2024г. Учитывая вышеперечисленные факторы, необходимо отметить влияние окружающей среды на заболеваемость населения ТБ: в районах с максимальными уровнями загрязнения тяжелыми металлами процент снижения заболеваемости был минимальным, учитывая среднегородской показатель и средний показатель по республике. В анализируемых районах (Б. и Пр.) среднее снижение заболеваемости составило 16,1%, при учете того, что в районе с максимальными показателями загрязненности почв свинцом - Буденновский район процент снижения за данный период составил всего 3,8%.



Рисунок 5.1 – Основные причины снижения заболеваемости ВДТБ населения г.Донецка в военные периоды.

Данные за второй военный период 2017-2019 гг. также демонстрируют снижение показателей заболеваемости ТБ в районах г.Донецка: в Буденновском на 21,2%, Ворошиловском на 29,8%, Калининском на 25,1%, Киевском на 21,0%, Кировском на 44,4%, Куйбышевском 24,4%, Ленинском 39,7%, Петровском на 32,3%, Пролетарском на 39,0%, среднее снижение показателя заболеваемости за второй военный период составило 31,9%, необходимо отметить прирост данного показателя по сравнению с первым военным периодом в Ворошиловском районе 8,9%, Калининском 5,9%, Петровском 19,9%. Динамика заболеваемости ВДТБ по районам города Донецка представлена на рисунке 5.2.

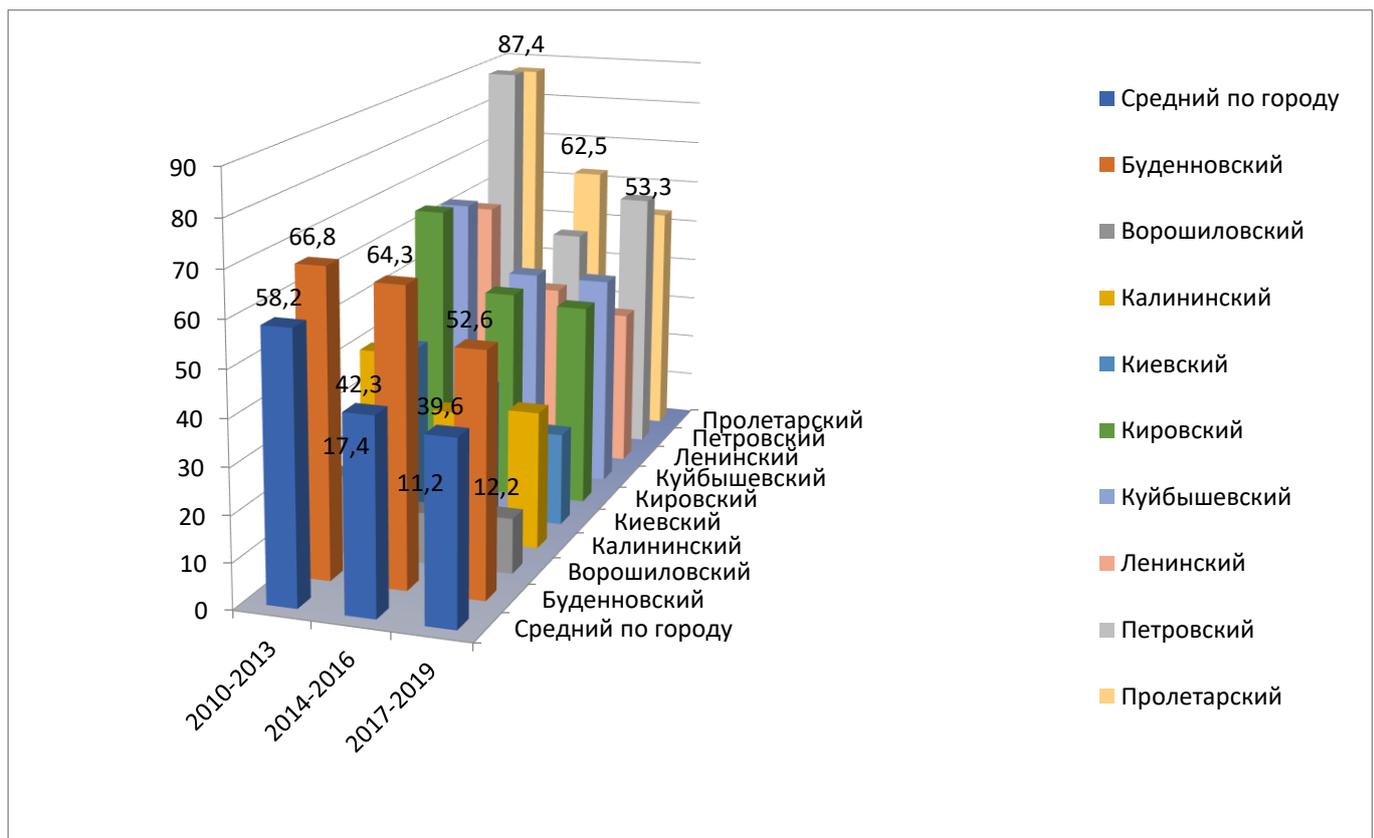


Рисунок 5.2 – Динамика заболеваемости ВДТБ по районам города Донецка за анализируемые периоды

Оценка заболеваемости населения исследуемых районов Б. и Пр. показала превышение показателя заболеваемости относительно среднегородских показателей в первом районе на 34,2% в первый военный период, а во втором районе 32,3%, необходимо отметить что довоенный показатель заболеваемости ТБ также превышал среднегородской показатель на 12,1 % и 33,4% соответственно. Таким образом можно сделать вывод, что несмотря на положительную динамику заболеваемости в целом, в районах с загрязнением почв тяжелыми металлами, рост показателя сохраняется. Сравнение данного показателя в условно чистом районе показывает положительную динамику снижения заболеваемости ТБ. Динамика заболеваемости ТБ во второй военный период в анализируемых районах также характеризуется превышением среднегородских показателей заболеваемости ТБ в районе Б. на 24,7%, а в Пр. на 25,7%.

Оценка заболеваемости туберкулёзом в изучаемых районах приведена в таблице 5.2.

Таблица 5.2. – Статистические показатели заболеваемости туберкулёзом в изучаемых районах за период 2010-2019г.

Группа, район	Средний показатель, $M \pm m$	Max уровень	Min уровень	$T_{пр.}$ %	Трендовая модель	r_s	p
Буденновский	61,8±7,8	72,2	48,3	-7,9	$y = -1,797x + 71,66$	0,49	0,005
Пролетарский	69,6±17,1	96,5	45,4	-31,4	$y = -5,380x + 99,17$	0,86	0,006
Ворошиловский	13,9±3,8	21,8	9,9	-18,5	$y = -0,873x + 18,79$	0,48	0,9

Согласно данным таблицы 5.2, отрицательный темп прироста, регистрируется как в промышленных районах так и в условно чистом, однако данные Буденновского и Ворошиловского районов имеют низкую степень соответствия прямолинейной трендовой модели(рисунок 5.3), что может быть

связанно с выраженной эпидемической нестабильностью в этих районах города. Уровень заболеваемости туберкулёзом в районах Б. и Пр. оказался значимо выше района В. ($p=0,005$ и $0,006$ соответственно). Тем не менее, для комплексной оценки влияния загрязнения почвы тяжелыми металлами на заболеваемость туберкулёзом, необходимо учитывать и уровень организации выявления больных туберкулёзом. В связи с этим были проанализированны такие показатели, как уровень охвата населения профилактическими флюорографическими осмотрами и частота выявления больных туберкулёзом легких при проведении профилактических ФЛГ-осмотров.

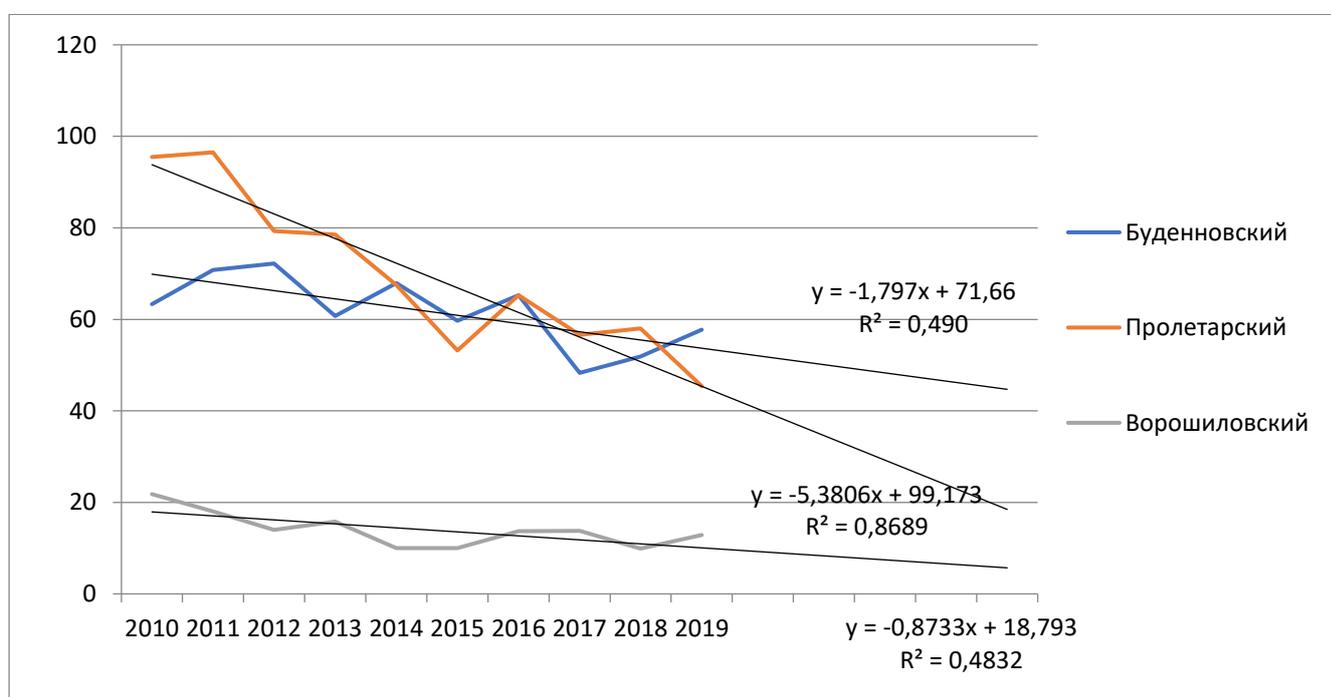


Рисунок 5.3 – Статистические показатели заболеваемости туберкулёзом на изучаемых территориях за период 2010-2019г

Было выявлено, что на территориях районов Б. и Пр. уровень охвата профилактическими ФЛГ осмотрами достаточно низкий ($47,4 \pm 5,1$ и $51,3 \pm 4,3$ % соответственно), что значимо отличает данные от района В. ($68,3 \pm 1,1\%$, $p=0,005$).

Одним из значимых индикаторов своевременного выявления больных туберкулёзом является также доля ФКТ (фиброзно-кавернозного туберкулёза) и очагового туберкулёза легких в структуре ВДТБ. Был проведен дискриминантный

анализ клинических форм туберкулёза органов дыхания в структуре ВДТБ, мощность дискриминации была близка к 1 ($N = 270$; $WILKS\ LAMBDA = 0,055$; $F(21; 86) = 7,2$; $p < 0,00001$). Наиболее информативными признаками в модели были такие формы, как ФКТ ($p = 0,00001$; $F = 13,1$), очаговый туберкулез ($p = 0,0002$; $F = 9,2$), ТВГЛУ ($p = 0,008$; $F = 4,8$), казеозная пневмония ($p = 0,03$; $F = 3,4$) и прочие формы ($p = 0,003$; $F = 6,1$). Было выявлено, что на территориях, имеющих низкий уровень охвата населения профилактическими ФЛГ-осмотрами (районы Б и Пр.), имеются различия в формах туберкулёза в структуре ВДТБ, несущих информативность в модели. Так для района Б. имеют место существенно более высокие показатели ФКТ (район В., $p=0,007$) и достаточно низкий удельный вес очагового туберкулёза легких (район В., $p=0,005$), что указывает на дефекты противотуберкулёзных мероприятий. На территории района Пр. доля ФКТ не имеет статистически значимых различий с районом Б., но значимо выше такового уровня в районе В. ($p=0,001$) По вышеперечисленным формам группы имели различия с высоким уровнем достоверности. (таблица 5.3)

Таблица 5.3 – Оценка различий клинической структуры ВДТБ в изучаемых районах г.Донецка

Группа	T^2	$F(V_1;V_2)$	p
Сравнение с р.В.			
р.Б-р.В	67,3	6,7 (7;12)	0,002
Р.Пр.-р.В	74,2	7,4 (7;12)	0,001
Сравнение промышленных районов			
Р.Б-р.Пр.	58,2	5,64(7;12)	0,005

Примечание: оценка различий по T^2 -критерию Хотеллинга и дискриминантного анализа.

Одним из основных показателей, характеризующих активную часть резервуара туберкулёзной инфекции на территории, является распространенность.

Анализ первичных материалов показал, что на территории района Б. такие показатели, как общая распространенность и распространенность ВДТБ ($198,1 \pm 10,3$ и $166,1 \pm 11,1$ соответственно) значимо выше аналогичных показателей территории района В. ($43,2 \pm 5,8$, $p < 0,05$ и $37,1 \pm 4,9$, $p < 0,05$). Показатель

превалентности контингентов с бактериовыделением в районе Б. ($74,1 \pm 6,9$, $p < 0,05$) значимо отличается не только от контрольного района В. ($11,3 \pm 1,6$, $p < 0,05$), но и в сравнении с районом Пр. ($54,1 \pm 7,3$, $p < 0,05$). Обратная ситуация обстоит с показателем распространенности контингентов с деструкцией легочной ткани: данный показатель значимо выше в районе Пр. ($32,3 \pm 4,4$, $p < 0,001$), чем в районе В. ($7,3 \pm 0,5$, $p < 0,001$) и районе Б. ($20,5 \pm 6,9$, $p < 0,05$). Этот показатель значительно выше в промышленных районах, что свидетельствует о хронизации процесса на территориях с обширным загрязнением почвы тяжелыми металлами.

РАЗДЕЛ 6. РАЗРАБОТКА МОДЕЛЕЙ И АЛГОРИТМОВ ЭКСПЕРТНОЙ СИСТЕМЫ ПРОГНОЗА РИСКА ЗАБОЛЕВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПРИ ЭКЗОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ОРГАНИЗМА СВИНЦОМ И КАДМИЕМ

6.1 Функции и структура экспертной системы прогноза риска заболевания туберкулёзом при экзогенной интоксикации организма свинцом

ЭСПЗТ (экспертная система прогноза риска заболевания туберкулёзом) позволяет прогнозировать риск заболевания человека туберкулёзом в зависимости от действия свинца и кадмия, поступающих в организм человека экзогенно.

ЭСПЗТ позволяет спрогнозировать 5 степеней тяжести интоксикации свинцом и кадмием (СТ=1, при $0,0 \leq \alpha \leq 0,2$ - низкая степень интоксикации; СТ=2, при $0,2 \leq \alpha \leq 0,4$ - относительно низкая степень интоксикации; СТ=3, при $0,4 \leq \alpha \leq 0,6$ - средняя степень интоксикации. СТ=4, при $0,6 \leq \alpha \leq 0,8$ - выраженная интоксикация; СТ=5, при $0,8 \leq \alpha \leq 1$ - крайне тяжелая интоксикация) и риск заболевания туберкулёзом. Изучение историй болезни, данных о состоянии загрязнения окружающей среды свинцом и кадмием, данных анкетирования о объеме табакокурения и концентрации свинца и кадмия в волосах пациентов позволило разработать нейросетевую модель прогнозирования тяжести интоксикации и оценки риска заболевания туберкулёзом.

В состав ЭСПЗТ входят следующие компоненты: интерфейс пользователя, база данных (БД), база знания (БЗ), интерпретатор, редактор базы знаний (рисунок 6.1).

Интерфейс пользователя - это совокупность правил, методов и программно-аппаратных средств, обеспечивающих взаимодействие пользователя с компьютером. ЭСПЗТ представляет и управляет информацией на экране с помощью графического интерфейса в режиме форматированного экрана.

База данных – упорядоченная совокупность данных о пациентах с ВДТБ, концентрации свинца и кадмия в волосах пациентов, частоте курения и степени

загрязнения окружающей среды в районе проживания, организованных по определенным правилам и предназначенных для длительного хранения, накопления и постоянного использования в рамках ЭС. ЭСПЗТ содержит в себе реляционную БД, управляемую СУБД MS Access.

База знаний – ядро ЭСПЗТ, организованная совокупность правил и моделей, отражающих знания о предметной области.

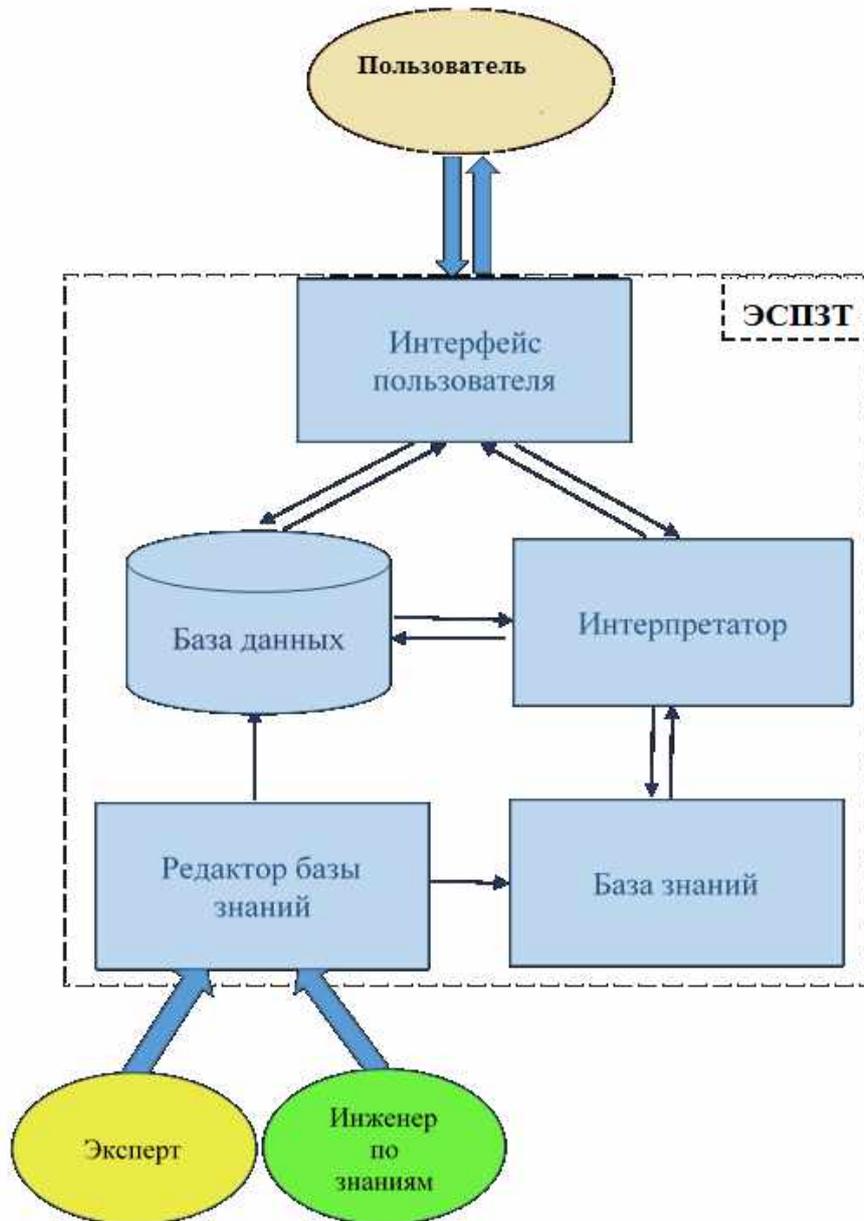


Рисунок 6.1 - Общая структура ЭСПЗТ

Предметная область в данном случае представляет собой совокупность данных о заболеваемости пациентов ВДТБ, концентрации свинца и кадмия в волосах, загрязнения окружающей среды в районе проживания и объеме курения.

Знания в БЗ представлены в виде продукционных нечётких правил, логических моделей расчета основных характеристик предметной области и моделей, основанных на методе искусственных нейронных сетей. Выбор данного способа формализации знаний обусловлен определенной спецификой предметной области, а именно: неточность, неполнота, противоречивость имеющейся информации, связанной с поставленными задачами, отсутствие алгоритмического решения и чётких критериев выбора оптимальных решений.

Интерпретатор – компьютерная программа, поддерживающая методологию обработки информации из БД и БЗ, получение и представление заключений и рекомендаций, т.е. используя исходные данные и знания, формирует такую последовательность шагов, которые, будучи примененными к конкретным исходным условиям, приводят к решению задачи.

Редактор базы знаний – компонент приобретения знаний, автоматизирующий процесс наполнения ЭС знаниями, осуществляемый инженером по знаниям и экспертом в предметной области. Благодаря этой программной компоненте ЭС, подобно человеку-эксперту, способна улучшать накопленные в ней знания, дополнять их новыми и исследовать их эффективность в процессе своего функционирования.

Редактор базы знаний разработан на основе объектно - ориентированного языка COOL и интерактивной среды для программирования , математических расчетов и визуализации результатов "MATLAB"

При построении и использовании ЭСПЗТ участвуют такие субъекты как эксперты, инженеры по знаниям и пользователи системы.

Эксперт– специалист, врач гигиенист - эпидемиолог, с большим опытом работы в рассматриваемой предметной области . Он определяет данные и правила, характеризующие предметную область, обеспечивает полноту и правильность введенных в ЭС данных, которая в свою очередь прогнозирует на основе данных знаний степень интоксикации и риск заболевания туберкулёзом.

Инженер по знаниям – специалист в области информатики, компьютерного программирования и моделирования ЭС, его задача заключается в том, чтобы

помочь эксперту выявить и структурировать знания необходимые для работы ЭС, выбрать наиболее подходящие инструментальные средства для данной предметной области. Он выделяет и программирует стандартные функции, которые будут использоваться в правилах вводимых экспертом.

Пользователь – человек, который использует уже построенную и отлаженную ЭСПЗТ в штатном режиме. Пользователем может быть врач – инфекционист, эпидемиолог, гигиенист, студент медицинского университета или обычный человек, не имеющий медицинского образования.

К основным функциям ЭСПЗТ относятся:

1. Оценка поступления свинца и кадмия в организм в результате курения
2. Оценка поступления свинца и кадмия в организм в результате проживания в экокризисном районе
3. Прогнозирование степени тяжести интоксикации организма свинцом и кадмием
4. Расчет показателя риска заболевания туберкулезом в зависимости от степени тяжести интоксикации свинцом и кадмием
5. Управление базой данных фтизиатрической больницы
6. Возможность постоянного обучения и улучшения модели экспертной системы на основе внесения или коррекции фактических показателей БД.

Для моделирования ЭСПЗТ выбрана однонаправленная нейронная сеть со следующими параметрами : количество входов– 5, количество скрытых слоев– 1, количество нейронов в скрытом слое– 50, количество выходов – 1.

Множество входных переменных представлено в виде вектора \bar{X} :

$$\bar{X} = (A, S, P, H, I), \text{ где}$$

A– возраст пациента;

S– количество выкуриваемых сигарет в год;

P– степень загрязнения окружающей среды в районе проживания;

H–концентрация свинца и кадмия в волосах;

I– сопутствующие хронические заболевания;

Выходная переменная Y – степень риска заболевания туберкулёзом.

В скрытом слое искусственной нейронной сети для преобразования входных данных используется сигмоидальная передаточная функция, а в выходном слое - линейная функция активации. Для конструирования и обучения нейронной сети использовалось средство `nnstart` из пакета Matlab R2021a. Схема искусственной нейронной сети прогнозирования риска заболевания туберкулёзом изображена на рисунке 6.2.

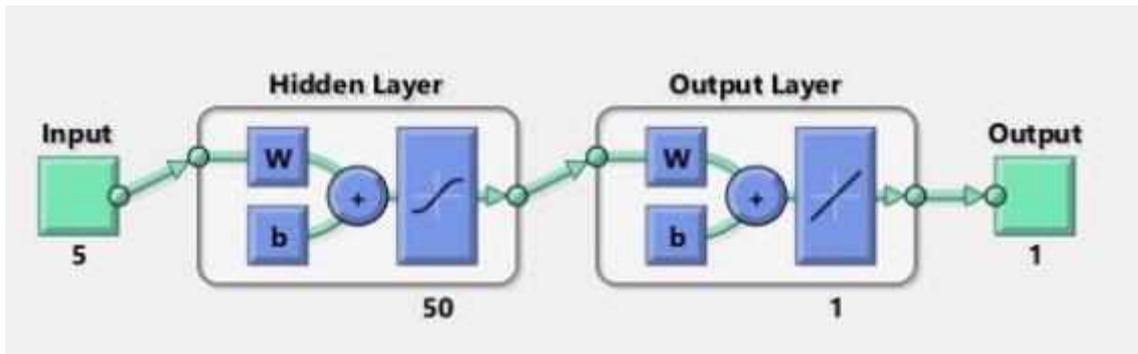


Рисунок 6.2. – Схема нейросети прогнозирования риска заболевания туберкулёзом

Обучение выбранной сети осуществлялось методом обратного распространения ошибки. Объем обучающей выборки - 526, тестовой выборки (для оценки качества модели) - 416, валидационной выборки (для выбора наилучшей модели) - 479. Для уменьшения среднеквадратичной ошибки сети был применен алгоритм Левенберга–Марквардта, процесс обучения представлен на рисунке 6.3.

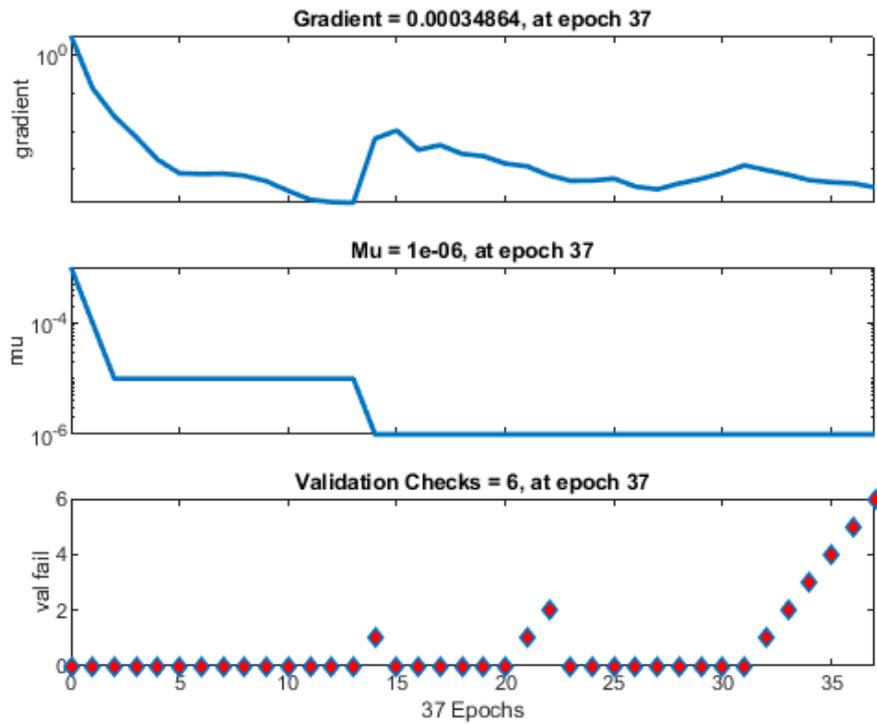


Рисунок 6.3– Процесс обучения представленной нейронной сети

График градиента – это значение обратного распространения на каждой итерации в логарифмическом масштабе. Говорит о том, что локальный минимум данной функции составляет 0,00034864 достигнутый в 37 эпохе обучения. Провалы валидации – это итерации, когда валидация среднеквадратичного отклонения увеличила свое значение.

Обучение нейросети остановлено на 37 эпохе, наименьшая среднеквадратичная ошибка проверки результатов была выявлена на 31 эпохе обучения и составила 0,002 (Рисунок 6.4.)

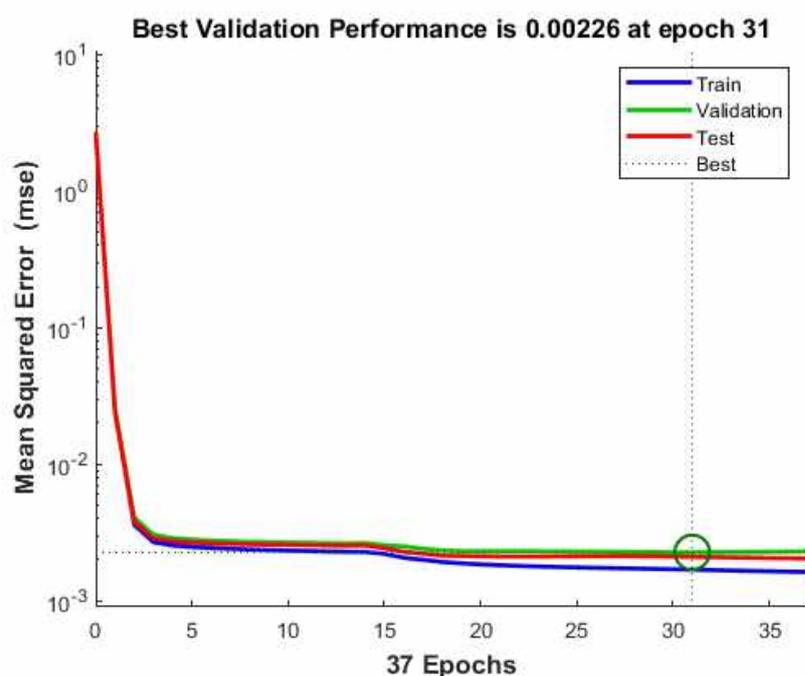


Рисунок 6.4.– График значений среднеквадратичной ошибки в зависимости от количества эпох обучения

В результате полученная нейронная сеть обучилась с коэффициентом корреляции $R= 0,980$. Для валидационной и тестовой выборки $R= 0.937$ и $0,948$ соответственно (рисунок 6.5). Была проведена биологическая верификация разработанной модели у пациентов с ВДТБ, которые состояли на диспансерном учете в Донецком городском противотуберкулёзном диспансере (таблица 6.1). Полученные результаты подтвердили клиническую эффективность данной модели.

Таблица 6.1 – Данные биологической верификации разработанной модели

Группа	Количество человек в группе	Верных прогнозов	Ошибочных прогнозов
район Б.	63	59	4
район Пр.	61	58	3
район В.	67	64	3

Точность прогнозирования – 96 %, специфичность – 94%, чувствительность – 95%

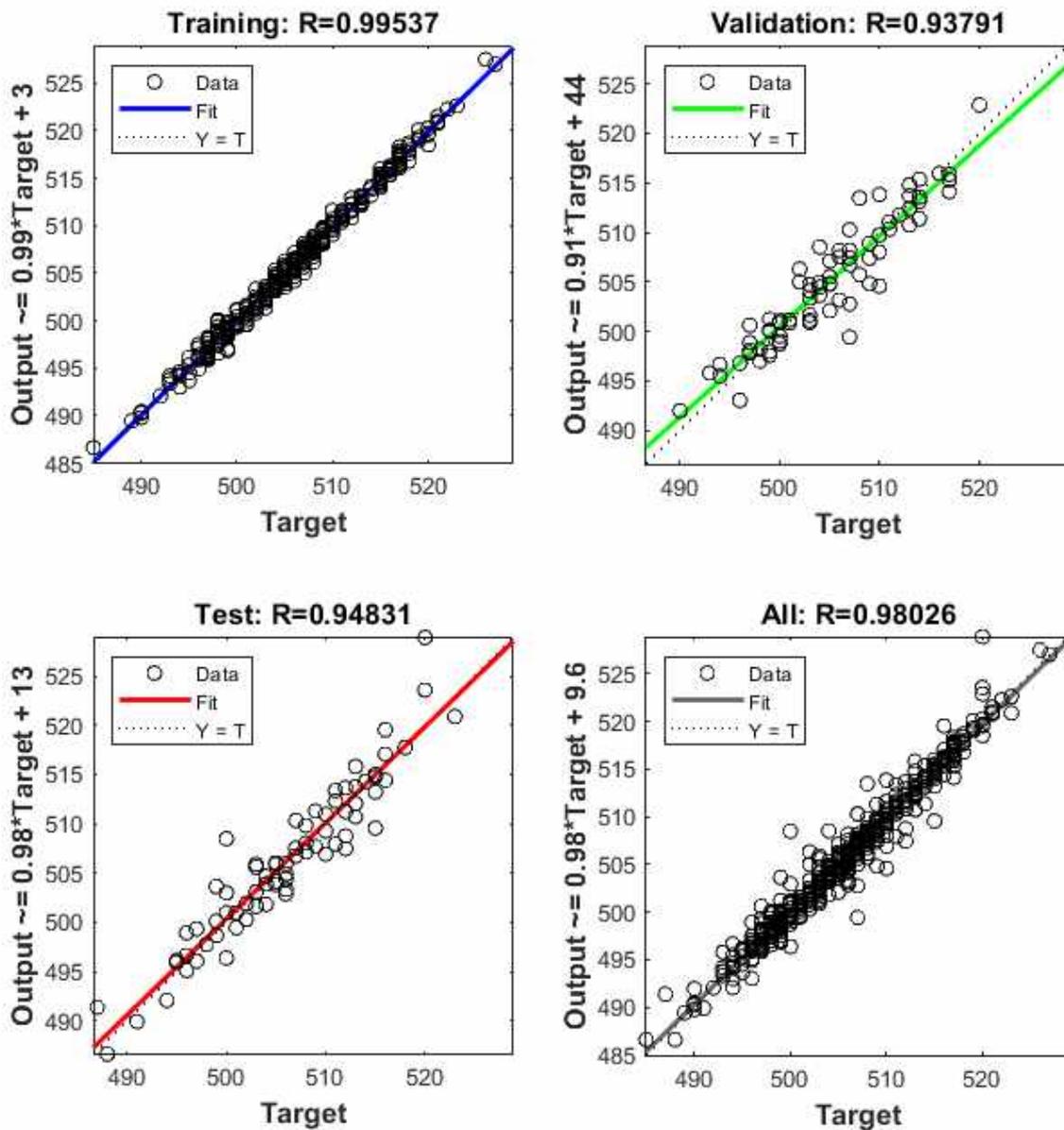


Рисунок 6.5.– Коэффициент корреляции для обучаемой нейронной сети

Данные для обучения нейронной сети были сформированы на основе статистических данных, полученных в результате обработки первичного материала из утвержденных статистических форм отчетности №12 "Отчет о количестве заболеваний" и № 33 "Отчет о больных туберкулёзом", данных Городского противотуберкулёзного диспансера г.Донецка и лаборатории лечебно-

диагностического центра «Биотическая медицина», выборки были автоматически сгенерированы в среде "MATLAB".

Применение разработанной ЭСПЗТ позволит прогнозировать степень интоксикации организма свинцом и кадмием и риск заболевания туберкулёзом, также данная система может использоваться в качестве базы данных для хранения медицинской информации.

Таким образом, ЭСПЗТ может работать в трех режимах: режим базы данных, позволяющий систематизировать медицинскую информацию, получить к ней быстрый доступ с возможностью редактирования и внесения изменений; режим обучения, в результате которого ЭС получает новую информацию, то есть эксперт обучает ЭС при посредничестве инженера знаний; и режим прогнозирования и оценки риска. В данном режиме пользователь получает результат на основании введенных исходных данных.

В качестве входных данных системы используются следующие показатели:

1. ФИО пациента
2. Дата рождения пациента (возраст рассчитывается автоматически)
3. Район проживания
4. Количество выкуриваемых сигарет в день
5. Стаж курения (пачкодни)
6. Основной диагноз
7. Сопутствующие заболевания
8. Концентрация свинца и кадмия в волосах

Выходные данные системы :

1. Степень интоксикации организма свинцом и кадмием
2. Риск заболевания туберкулёзом.

Анализ структуры ЭСПЗТ позволил выявить основные характеристики системы:

1. Система предназначена для хранения, анализа и прогноза данных, а также решения задач поддержки принятия решений.
2. Система является синтетической, так как генерирует неизвестные решения.

3. Система является статической, так как не учитывает изменения исходных данных, связанных с проблемой, происходящей во время решения задачи.
4. Система использует детерминированные стохастические знания.
5. Система является гибридной, так как использует методы нечёткой логики, нейронных сетей, математические методы моделирования и расчётов.
6. Система предназначена для решения задач, связанных с прогнозированием риска.

Таким образом, ЭСПЗТ является гибридной статистической экспертной системой, применение которой позволяет прогнозировать риск развития туберкулёза у конкретного человека, что позволит повысить эффективность профилактики распространения туберкулёза.

РАЗДЕЛ 7. АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Серьёзной экологической проблемой за последнее столетие стало интенсивное развитие промышленности и транспортного комплекса, представляющих собой наиболее мощные источники загрязнения биосферы. По данным ВОЗ (2016) до 95 % ТМ поступает в организм человека по трофическим цепочкам с продуктами растительного и животного происхождения. Такие ксенобиотики, как ТМ, не только вызывают токсические эффекты, но и являются неспецифическими факторами снижения общей резистентности организма человека, что приводит к возникновению как искусственных эндемических болезней, так и других заболеваний. Некоторые ТМ, такие как свинец и кадмий, обладают прямым иммунотоксическим действием на легочную ткань, что характеризуется угнетением фагоцитарной активности макрофагов в легочной ткани (В. J. Greenspan. et al. 2014). Это является прямым доказательством связи интоксикаций организма ТМ и повышения уровня заболеваемости инфекционной патологией, а также возможным фактором, стимулирующим рост заболеваемости туберкулёзом легких населения экокризисного региона.

Туберкулёз – социально значимое заболевание – в настоящее время представляет сложную медико-биологическую проблему. Полиморфизм возникающих при этом заболеваний, патофизиологических расстройств, специфических, неспецифических и параспецифических изменений в органах и тканях является результатом сложных причинно-следственных отношений между возбудителем заболевания, реактивностью организма и многообразием влияния факторов внешней среды. По данным ВОЗ за 2019 год во всем мире от туберкулёза умерло 1,4 миллиона человек. Во всем мире туберкулёз является одной из 10 основных причин смерти и основной причиной смерти, обусловленной каким-либо одним возбудителем инфекции (опережая ВИЧ/СПИД). По оценкам ВОЗ в 2019 году туберкулёзом заболели 10 миллионов человек, включая 5,6 миллиона мужчин, 3,2 миллиона женщин и 1,2 миллиона детей.

Поэтому целью исследования было изучить загрязнение ТМ ОС города Донецка, оценить их влияние на заболеваемость населения туберкулёзом, провести анализ факторов, способствующих поступлению ТМ в организм человека, изучить табакокурение как фактор поступления ТМ в организм человека, обосновать и разработать на этой основе методы прогнозирования риска развития и профилактики туберкулёза у лиц, проживающих в экокризисном регионе.

Для решения поставленных задач, была разработана программа научно–исследовательских работ по гигиенической оценке особенностей распространения свинца и кадмия и разработке профилактических мероприятий по повышению адаптационных возможностей организма и снижению негативного влияния металлов на здоровье населения "Пектинопрофилактика в ДНР" в условиях одного из наиболее техногенно нагруженных промышленных городов ДНР – города Донецка. Исследования проводились в течение 2014-2019 на базе кафедры гигиены и экологии ГОУ ВПО "ДОНЕЦКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМ. М.ГОРЬКОГО".

Согласно программе целесообразен выбор районов наблюдения, в основу которого положено наличие значительного количества интенсивных источников промышленного загрязнения ОС свинцом и кадмием, их мощность и величина удельного вклада в общий объем выбросов, а также систематичность и корректность контроля за содержанием металлов в объектах ОС.

Всем требованиям в наибольшей степени отвечают такие промышленные районы города Донецка, как Б. и Пр., и контрольный район В. Критерием выбора данных районов для проведения гигиенических исследований являлось следующее. Несмотря на то, что выбранные районы расположены в условиях одного города, они значительно отличаются по степени, характеру и интенсивности загрязнения ОС ТМ. Также значительные отличия наблюдаются в уровне и структуре заболеваемости населения данных районов. На территории указанных районов расположена значительное количество промышленных объектов (функционирующих и остановленных), а также наблюдается

интенсивное движение автомобильного транспорта. Критерием выбора данных районов также являлось то, что они не пострадали в результате ведения боевых действий.

Программа научно-исследовательских работ выполнена совместно с Республиканским центром санитарно-эпидемиологического надзора Государственной санитарно-эпидемиологической службы ДНР (главный врач, главный государственный санитарный врач Романченко М.П.), Городским противотуберкулёзным диспансером г. Донецка МЗ ДНР (главный врач, д.мед.н., Клочкив А.Е.), лабораторией лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина» (лицензия МОЗАВ№049631 от 09.03.2006), лабораторией фундаментальных исследований ИНВХ им. В.К.Гусака (свидетельство об аттестации №216-05 от 28.10.2005, №ВЛ-159/2013 от 05.09.2013), лабораторией «Синево» (свидетельство об аттестации №ПТ-120/12 от 06.04.2012), лабораторией «Пастер» (свидетельство об аттестации №ВЛ-203/2013 от 01.11.2013).

Проведена комплексная оценка ОС, на первом этапе была проведена оценка загрязнения атмосферного воздуха, затем была проведена оценка загрязнения основных источников питьевого водоснабжения г. Донецка (канал Северский–Донец и Верхнекальмиусское водохранилище). На третьем этапе проведена оценка загрязнения почвы. Гигиеническая оценка фактического уровня загрязнения почвы проводилась путем сравнения полученных данных с ПДК или фоновыми показателями (по состоянию на 01.01.1991. Госкомприрода СССР, № 02-2333 от 10.12.90). Степень фактического загрязнения количественно оценивалась по кратности превышения ПДК или фоновых показателей металла. Кратность превышения ПДК устанавливалась путём деления фактической концентрации металла в почве на долженствующую величину.

Проведена сравнительная характеристика полученных результатов в сопоставлении с аналогичными исследованиями, которые были выполнены Институтом минеральных ресурсов "Эколого–геохимической паспортизации почв г. Донецка". Объем гигиенических исследований составляет 1430. Всего проанализировано 590 проб почвы района Б, 440 проб – района Пр. и 400 проб

района В. г.Донецка. Определение концентрации тяжелых металлов в биологических средах организма происходило на базе лаборатории лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина». Общий объем исследований составляет 3078, было проанализировано 290 исследований крови, 409 исследований мочи, 1797 исследований волос, 582 исследований ногтей. Проведена оценка показателей и выявление превышений концентрации тяжелых металлов в биологических средах организма. Проведен анализ заболеваемости населения города Донецка. Заболеваемость населения анализировалась за три периода– довоенный период (2010-2013), военный переходный (2014-2016) и военный стабильный (2017-2019гг.) по основным нозологическим формам.

В период с 2010 по 2013 годы анализ был проведен по утвержденным статистическим формам отчетности №12 "Отчет о количестве заболеваний" и № 33 "Отчет о больных туберкулёзом". В период с 2014 по 2019 годы анализ проводился по сборникам показателей здоровья населения и деятельности учреждений здравоохранения Донецкой Народной Республики, изданных республиканским центром организации здравоохранения, медстатистики и информационных технологий.

Также был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, проживающих в районах с различной концентрацией ТМ в почве, общее количество анализируемых случаев 431: 144 случая в районе Б., 143 случая в районе Пр. и 144 случая в районе В. г.Донецка. В исследование были включены пациенты Городского противотуберкулёзного диспансера г.Донецка, с диагнозом по классификации МКБ-10 А-15.0 - "Туберкулёз легких, подтвержденный бактериоскопически с наличием или отсутствием роста культуры", в возрасте 34-39 лет, со сроком постановки диагноза не менее 2-х лет. Все исследуемые проживали в сходных бытовых условиях, имели сопоставимый уровень дохода. В дальнейшем из исследования были исключены пациенты, которые не соответствовали вышеприведенным критериям, а также имели иные диагнозы по основной патологии или сопутствующие хронические заболевания дыхательных путей. Также были исключены пациенты, которые ранее подвергались

воздействию промышленных токсичных и ядовитых веществ, в том числе ТМ, исключены пациенты с высокой степенью алкоголизации. Всего в исследование включены 270 человек, которые разделены на две основные группы по 91 человеку и одну контрольную из 88 человек.

Для первичной подготовки таблиц и промежуточных результатов был использован пакет MS Office Excel 2007 (v. 12.0.4518.1014 MSO 12.0.4518.1014 64 – разрядная версия, номер продукта: 89392-707-0330546-65007). Основная часть математической обработки была выполнена на ПК с использованием стандартных статистических пакетов STATISTICA 13.3.(v.12.5.192.7 64 – разрядная версия, номер продукта 613–9348–9422) и IBM SPSS Statistic 26.1 (v.26.0.0.1, 64 – разрядная версия, номер продукта 4-1AAE5) разработка нейросетевой модели проведена с помощью пакета прикладных программ Matlab R2021a (9.10.0.1602886 64 – разрядная версия S/N 366-777-103364-45002)

Комплексный анализ состояния загрязнения ОС промышленных территорий показал, что изучаемые районы имеют разный уровень техногенного загрязнения. На первом этапе был проведен анализ загрязнения атмосферного воздуха ТМ. Характеристика загрязнения атмосферного воздуха свинцом, кадмием, медью и цинком проводилась по данным гигиенического мониторинга, проводимого Донецким городским центром Республиканского центра СЭН ГСЭС МЗ ДНР в районах наблюдения.

Анализ данных свидетельствует о том, что в атмосферном воздухе района Б. концентрация ТМ практически не превышает соответствующих ПДК за исключением свинца, также стоит отметить превышение ПДК пыли, диоксида азота, аммиака, фенола и формальдегида. Концентрация свинца согласно среднегодовым показателям колеблется от $0,00016 \pm 0,00003$ мкг/м³ до $0,00055 \pm 0,00004$ мкг/м³ и в среднем составляет $0,00058 \pm 0,00005$ мкг/м³.

При сравнении полученных результатов было выявлено равномерное снижение концентраций загрязнения атмосферного воздуха ТМ в период с 2010-2019гг. Если в довоенный период (2010-2013 гг.) наблюдается превышение ПДК ТМ: свинца в 1,86 раз ($p < 0,05$), меди в 3,86 раз ($p < 0,05$), цинка в 3,83 раз ($p <$

0,05) и кадмия в 1,83 раз ($p < 0,05$), то в первый военный (переходный) период (2014-2016 гг.) и второй военный (стабильный) период с 2017 по настоящее время мы наблюдаем снижение показателей загрязнения ниже уровня ПДК и стабилизацию на данной отметке, что, очевидно, связано с уменьшением темпов промышленного производства и переходом промышленности в режим автономного ожидания. Наибольший уровень загрязнения для г.Донецка характерен для свинца, концентрация которого в 9 раз ($p < 0,05$) превышает природные значения, и кадмия, концентрация которого превышает фоновые показатели в 7 раз. В динамике военного переходного и военного стабильного периодов наблюдения концентраций ТМ в атмосферном воздухе района Б установлено статистически значимое снижение концентраций свинца в 6,4 раза ($p < 0,05$), кадмия в 5,9 раз ($p < 0,05$) и отмечается тенденция к дальнейшему снижению показателей.

Анализ данных гигиенической оценки загрязнения атмосферного воздуха селитебной зоны района Пр. свидетельствует о том, что кадмий регистрируется постоянно и его среднегодовые концентрации колеблются от $0,00001 \pm 0,000005$ до $0,00035 \pm 0,00001$ мкг/м³ и в довоенный период превышают ПДК в 1,6 раз ($p < 0,05$), хотя в переходный и стабильный военные периоды наблюдается снижение содержания кадмия в атмосферном воздухе. То же характерно и для свинца: в довоенные периоды превышение ПДК составляет 1,59 раз ($p < 0,05$), а в переходный и военный периоды наблюдается снижение концентраций ниже ПДК и стабилизация показателей, с тенденцией к дальнейшему снижению. Динамика изменения содержания меди в атмосферном воздухе района Пр., показывает незначительное превышение ПДК в период 2010-2013 гг. в среднем 1,69 раз ($p < 0,05$), в военные периоды прослеживается тенденция к снижению концентрации. Таким образом, гигиеническая оценка загрязнения атмосферного воздуха селитебной территории двух промышленных районов выявила следующие особенности: в районе Б. средние показатели за период 2010-2019 годы превышают нормативные ПДК по всем анализируемым металлам, кроме кадмия, что связано в основном с высокими среднегодовыми концентрациями в

довоенный период, для переходного военного периода характерно снижение содержания свинца на 23%, меди – на 31%, цинка – на 40% и кадмия – на 19%, в стабильный военный период продолжается снижение концентраций веществ в среднем на 39%, сохраняется тенденция к дальнейшему снижению содержания анализируемых веществ в атмосферном воздухе. В промышленном районе Пр. средние показатели ТМ в атмосферном воздухе за анализируемый период практически не превышают ПДК, за исключением цинка, хотя в довоенный период наблюдается превышение ПДК по всем анализируемым металлам в среднем в 2,2 раза ($p < 0,05$), военные периоды характеризуются стабильным снижением концентраций анализируемых веществ в атмосферном воздухе. В пробах атмосферного воздуха района В. анализируемые тяжелые металлы определяются периодически, а в некоторые периоды их содержание практически не определялось. Средняя концентрация свинца, кадмия, меди и цинка в районе В. не превышает нормативных ПДК как по максимальным зарегистрированным концентрациям, так и по средним показателям. Основной причиной таких изменений является снижение производственных мощностей и уменьшение автомобильного трафика, что в свою очередь приводит к уменьшению валового объема выбросов в атмосферу. Таким образом, данный анализ позволяет нам отметить закономерности динамики загрязнения атмосферного воздуха: чрезвычайно загрязненный регион стал условно чистым за достаточно короткий период с 2014 по 2019 гг. Однако при этом данные показатели не отражают полной экологической картины нашего региона, который по сегодняшний день является экокризисным, так как накопленные вещества в менее мигрирующих средах продолжают воздействовать на проживающее здесь население, что также осложняется активными военными действиями.

На следующем этапе была проведена гигиеническая оценка содержания ТМ в питьевой воде. К особенностям водоснабжения районов наблюдения относится его централизованный характер с преобладающим использованием воды канала Северский Донец – Донбасс, Верхне-Кальмиусского водохранилища. В ряде случаев происходит использование подземных водоисточников, что характерно

для частного сектора районов Б. и Пр. Полученные данные по Верхне-Кальмиусскому водохранилищу свидетельствуют о том, что свинец, медь, цинк и кадмий в водопроводной воде содержатся в концентрациях в пределах, соответствующих ПДК. В питьевой воде данного водоисточника в течение 2010-2019 гг. наблюдается значительное повышение концентраций свинца и кадмия по среднегодовым показателям в 3,1 раза больше ($p < 0,05$), чем 2010 году, и составляет $0,0022 \pm 0,0005$ мг/дм³ и $0,0021 \pm 0,0015$ мг/дм³ соответственно. Аналогичная закономерность прослеживается и для цинка, среднегодовая концентрация которого в период 2010-2019 гг. увеличилась в 9,6 раз ($p < 0,05$) по сравнению с 2010 годом. Концентрация меди в питьевой воде по среднегодовым показателям соответствует гигиеническим нормам. Одним из факторов, который влияет на качество питьевой воды в Донецке является консервация шахт: при так называемой мокрой консервации, прекращается выкачка воды из шахтных выработок и шахтные воды содержат в себе большое количество загрязняющих веществ, таких как ТМ, нефтепродукты, различные эмульсии, органические и неорганические примеси. Полученные данные о концентрации тяжелых металлов в воде канала Северский Донец-Донбасс свидетельствуют о том, что свинец и цинк определяются в пределах ПДК. В воде данного водоисточника за период 2010-2019 год наблюдается повышение концентраций свинца и кадмия в 2,6 раза ($p < 0,05$) по отношению к 2010 году. Схожая ситуация характерна для цинка, концентрация которого увеличилась в 1,9 раз ($p < 0,05$) за девятилетний период относительно 2010 года. При анализе среднегодовых концентраций меди, можно констатировать, что происходят волнообразные колебания концентрации данного металла в течение года, но по отношению к среднегодовым показателям данные колебания статистически не значимы. При анализе динамики изменений концентраций свинца в водопроводной питьевой воде района Б. с 2010 года наблюдается значительное повышение его концентрации по среднегодовым величинам. За период 2010-2019 гг. концентрация этого металла достоверно увеличилась 3,9 раз ($p < 0,05$), а в период 2017-2019 гг. – в 6,3 раза ($p < 0,05$) и составила, соответственно $0,00094 \pm 0,00001$ и $0,0018 \pm 0,0001$ мг/дм³. В ряде проб

за период 2015-2019 гг. концентрации свинца достигали уровня ПДК, а в отдельных – превышали его. Анализ содержания кадмия также выявил увеличение за период 2010-2014 г. в 2,1 раза и в 2,7 раз ($p < 0,05$) в период 2015-2019 гг. Концентрация меди в питьевой воде в период 2010-2014 годы увеличилась в 2,4 раза ($p < 0,05$), а в период 2015-2019 снизилась в 1,5 раза ($p < 0,05$). Концентрация цинка в питьевой воде за период 2010-2019 гг. достоверно увеличилась в 9,6 раз ($p < 0,01$) и составляет в среднем $0,144 \pm 0,005$ мг/дм³.

Полученные данные по водопроводной воде района Пр. говорят о том, что, как и для района Б., в анализируемых пробах отмечается тенденция к увеличению концентрации свинца по среднегодовым величинам. В период 2010-2014 г. – в 2,9 раз ($p < 0,05$), а в 2015-2019 г. – в 3,1 раза ($p < 0,05$) больше по сравнению с 2010 годом и составляет $0,00094 \pm 0,00010$ и $0,0010 \pm 0,0001$ мг/дм³ соответственно. Важно отметить, что средняя концентрация свинца за данный период превышает концентрации свинца в питьевой воде незагрязненных территорий. В отдельных пробах концентрации свинца достигали уровня ПДК, максимальное значение показателей свинца в питьевой воде за анализируемый период превышало ПДК в 2,3 раза ($p < 0,05$). Динамика изменений концентраций кадмия за 9 – летний период показывает повышение среднегодовых показателей в 2,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с 2010 годом. Концентрация меди характеризуется незначительным снижением в 1,56 раза ($p < 0,05$). Изменение концентраций цинка в районе Пр. характеризуется увеличением показателей в 2010-2014 годах в 3,8 раза ($p < 0,05$), а в 2015-2019 в 6,2 раза ($p < 0,05$), сохраняется тенденция к росту.

Сравнительная характеристика концентрации ТМ в питьевой воде свидетельствует о достоверном превышении среднегодовых величин свинца, кадмия и цинка ($p < 0,05$) в воде Верхне-Кальмиусского водохранилища в сравнении с концентрациями в воде канала Северский Донец-Донбасс. Анализ результатов исследований в динамике 2010-2019 годов выявил настораживающую особенность, которая состоит в постепенном увеличении концентраций изучаемых ТМ в воде источников, используемых для питьевого водоснабжения города Донецка. Возможными причинами такого явления, наряду с

последствиями загрязнения водоёмов промышленными стоками, является миграция металлов в воду из загрязненной ТМ почвы, также нельзя исключать большое количество аварийных ситуаций, возникающих на данных объектах в результате локального военного конфликта.

Поэтому основным загрязненным объектом ОС в данной работе была выбрана именно почва как наименее мигрирующая среда, в которой десятками лет аккумулируются ТМ, что приводит к накоплению данных веществ в продуктах растительного и животного происхождения и загрязнению водоисточников, в конечном счете отражается на здоровье населения, проживающего в данном регионе.

Наиболее загрязненным в городе является район. Б. (по 5 ТМ – максимальная кратность превышения, по 6 ТМ – суммарная площадь загрязнения, по остальным ТМ – 2-е ранговое место), максимальное значение – в зоне влияния завода «Донвторцветмет» и санитарно-защитной зоне (южный и западный участки селитебной территории), также обращают на себя внимание результаты микроэлементного анализа почв и породы шахтных отвалов шахт «Заперевальная», «Мушкетовская», № 17, № 12-18. В породе отвала и в почвах определяется содержание тех ТМ, которые, главным образом характерны для загрязнения почв районе Б. На основании визуального обследования территории были выделены три зоны по влиянию техногенного объекта на состояние почвенно-растительного покрова. К первой зоне максимального воздействия (импактной) относятся прилегающие к породному отвалу участки, расположенные в радиусе примерно 50 м. Вторая зона умеренного воздействия (буферная) находится примерно в 700 м от границы отвала. Третья зона – условно фоновая, расположена в 4 километрах от отвала. Данные количественного химического анализа в почвах породного отвала и отходах угледобычи и обогатительных фабрик показали высокие концентрации свинца, кадмия, мышьяка, молибдена и серы. Средняя концентрация свинца в углях данного района составляет 900 ± 54 мг/кг, что превышает показатели природного фона в 150,4 раза ($p < 0,05$) и показатель ПДК в 31,4 раза ($p < 0,05$). В горной массе

отдельных шахтных терриконов шахт "Мушкетовская", "Заперевальная" концентрация свинца превышает её природный фон в 252 раз ($p < 0,05$) (среднее содержание $1825,2 \pm 103,3$ мг/кг). В результате анализа эколого-геохимического картирования почв района Пр. было выявлено достаточно интенсивное загрязнение свинцом, превышение ПДК в области селитебной зоны (частный сектор) составило 6 раз ($p < 0,05$). Своими масштабами и интенсивностью загрязнения почв кадмием особенно выделяются санитарно-защитные зоны шахт № 12/18 и № 8 «Наклонная» (ГХК «Донецкуголь» — закрыта), № 9 и № 6 «Капитальная» – превышение ПДК в 45 раз ($p < 0,05$). Урбанизированные части района Пр. представляют собой практически сплошные аномальные поля данного редкого элемента. Концентрация кадмия в почвах этих аномальных полей достигает $39,8 \pm 9,3$ мг/кг. Анализ результатов эколого-геохимического картирования и данных по паспортизации почв района Пр., позволяет сделать вывод, что сформированные очаги загрязнения почвы кадмием в большей степени представлены угледобывающими и углепотребляющими предприятиями, с другой стороны часть данных очагов представлена поступлением в окружающую среду свинца и кадмия в процессе бытового сжигания местных углей, чем объясняется локализация очагов аномалий вблизи частного сектора. Территория центральных районов города Донецка – района В., Киевского, Калининского характеризуется меньшей степенью загрязнения почвы. Наименее загрязненный – район В. (отсутствие в почве 4 ТМ, минимальная кратность превышения – по 3 ТМ). Наибольшая кратность превышения концентрации свинца отмечается в почвах районов Б. (113 раз, $p < 0,05$), Ленинского (94 раза, $p < 0,05$), Кировского и Куйбышевского (56 раз, $p < 0,05$). Аналогичный показатель по цинку составил 2000 раз ($p < 0,05$), 391 раз ($p < 0,05$), 196 раз ($p < 0,05$) в районах Б., Кир. и Ку., соответственно. Значимые кратности превышения концентрации кадмия выявлены в район. Б. (2815 раз, $p < 0,05$) и район. Пр. (45 раз, $p < 0,05$). Повышенные концентрации меди обнаружены только в 3 районах: Б. (до 133 ПДК, $p < 0,05$), Ку. и Ка. (до 2 ПДК, $p < 0,05$). Максимальные кратности превышения содержания в почве фосфора отмечались в районах Б. (32 раза,

$p < 0,05$), Ка. (16 раз, $p < 0,05$), Кир, Петровский(район П.), Пр. и Ки. (8 раз, $p < 0,05$). Аналогичный показатель в отношении марганца составил 5 раз ($p < 0,05$) в районе Л и до 2,5 раз ($p < 0,05$) в районе Б и пяти других районах. Превышение нормативной концентрации мышьяка обнаружено в районах П. (до 125 ПДК), Б. (75 ПДК), Кир. (до 75 ПДК), Пр. и Ки. (до 50 ПДК), Ку (до 40 ПДК). Фоновые показатели содержания в почве таллия были превышены в районах Кир. до 48 раз ($p < 0,05$), Б., П. и Ку. – до 13 раз ($p < 0,05$), Л. и Ка. – до 10 раз ($p < 0,05$).

На последующем этапе была проведена оценка заболеваемости туберкулёзом в исследуемых районах. Согласно полученным данным отрицательный темп прироста регистрируется как в промышленных районах, так и в условно чистом, однако данные районов Б. и В. имеют низкую степень соответствия прямолинейной трендовой модели, что может быть связано с выраженной эпидемической нестабильностью в этих районах города. Уровень заболеваемости туберкулёзом в районах Б. и Пр. оказался значимо выше, чем в районе В. ($p = 0,005$ и $0,006$ соответственно). Тем не менее для комплексной оценки влияния загрязнения почвы ТМ на заболеваемость туберкулёзом, необходимо учитывать и уровень организации выявления больных туберкулёзом. В связи с этим были проанализированы такие показатели, как уровень охвата населения профилактическими ФЛГ осмотрами и частота выявления больных туберкулёзом легких при проведении профилактических ФЛГ-осмотров.

Было выявлено, что на территориях районов Б. и Пр. уровень охвата профилактическими ФЛГ осмотрами находится на достаточно низком уровне ($47,4 \pm 5,1$ и $51,3 \pm 4,3$ % соответственно), что достоверно отличает их от района В. ($68,3 \pm 1,1\%$, $p = 0,005$).

Одним из значимых индикаторов своевременного выявления больных туберкулёзом является также доля ФКТ и очагового туберкулёза легких в структуре ВДТБ. Был проведен дискриминативный анализ клинических форм туберкулёза органов дыхания в структуре ВДТБ, мощность дискриминации была близка к 1 ($N = 270$; WILKS LAMBDA = 0,055; $F(21; 86) = 7,2$; $p < 0,00001$). Наиболее информативными признаками в модели были такие формы, как ФКТ (p

= 0,00001; F = 13,1), очаговый туберкулез ($p = 0,0002$; F = 9,2) , туберкулёз внутригрудных лимфатических узлов ($p = 0,008$; F = 4,8), казеозная пневмония ($p = 0,03$; F = 3,4) и прочие формы ($p = 0,003$; F = 6,1). Было выявлено, что на территориях, имеющих низкий уровень охвата населения профилактическими ФЛГ-осмотрами (районах Б. и Пр.), имеются различия в формах туберкулёза в структуре ВДТБ, несущих информативность в модели. Так для района Б имеют место существенно более высокие показатели ФКТ (относительно района В $p=0,007$) и достаточно низкий удельный вес очагового туберкулёза легких (в сравнении с районом В. $p=0,005$), что указывает на дефекты противотуберкулёзных мероприятий. На территории района Пр. доля ФКТ не имеет статистически значимых различий с районом Б, но значимо выше такового уровня в районе В. ($p=0,001$) По вышеперечисленным формам группы имели различия с высоким уровнем достоверности. Одним из основных показателей, характеризующих активную часть резервуара туберкулёзной инфекции на территории, является распространенность. Анализ первичных материалов показал, что для района Б. такие показатели, как общая распространенность и распространенность ВДТБ ($198,1 \pm 10,3$ и $166,1 \pm 11,1$ соответственно) значимо выше аналогичных показателей района В. ($43,2 \pm 5,8$; $p < 0,05$ и $37,1 \pm 4,9$; $p < 0,05$). Показатель превалентности контингентов с бактериовыделением в районе Б. ($74,1 \pm 6,9$; $p < 0,05$) значимо отличается не только от контрольного района В. ($11,3 \pm 1,6$; $p < 0,05$), но и в сравнении с районом Пр. ($54,1 \pm 7,3$; $p < 0,05$). Обратная ситуация обстоит с показателем распространенности контингентов с деструкцией легочной ткани: данный показатель значимо выше в районе Пр. ($32,3 \pm 4,4$; $p < 0,001$), чем в районе В. ($7,3 \pm 0,5$; $p < 0,001$) и районе Б. ($20,5 \pm 6,9$; $p < 0,05$). Этот показатель значительно выше в промышленных районах, что свидетельствует о хронизации процесса на территориях с обширным загрязнением почвы тяжелыми металлами.

На следующем этапе проведена оценка количества выкуриваемых сигарет у пациентов контрольной и основных групп, а также среднее количество дней курения в году для дальнейшего расчета поступления свинца и кадмия в организм

пациента в результате курения. Проведенный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости $r=0,93$ (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p<0,05$) между курением и превышением допустимой концентрации свинца и кадмия в организме пациента.

Средняя концентрация свинца и кадмия в волосах у пациентов с ВДТБ ($8,51\pm 1,75$ мкг/г и $1,18\pm 0,26$ мкг/г соответственно), была статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($1,1\pm 0,21$ мкг/г и $0,06\pm 0,0012$ мкг/г, $p<0,05$). Средние концентрации тяжелых металлов у пациентов с ВДТБ превышали допустимые концентрации в 1,7 и 4,74 раза ($p<0,05$) для свинца и кадмия соответственно. По результатам проведенного ROC-анализа было установлено, что уже при концентрации 5,84 мкг/г свинца в волосах в 77% случаев существует риск заболевания ВДТБ. Также по данным функциональной характеристики Р приемника (ROC-curves), было установлено, что уже при концентрации кадмия 0,36 мкг/г в волосах в 85% случаев существует риск развития ВДТБ(рис.2). Обращают на себя внимание и другие токсичные микроэлементы такие как Таллий риск развития ВДТБ при концентрации в волосах 0,006 мкг/г составил 70%, ртуть – 71 % при концентрации 1,75 мкг/г, алюминий– 63% при концентрации 28,4 мкг/г. Таким образом в результате исследования доказано, что наличие или превышение концентрации любого из следующих токсичных химических элементов Свинец (Pb) $\geq 5,84$ мкг/г (Se =77%, Sp =72%), Кадмий (Cd) $\geq 0,36$ мкг/г (Se =85%, Sp =83%), Таллий (Tl) $\geq 0,006$ мкг/г (Se =70%, Sp =69%), Ртуть (Hg) $\geq 1,75$ мкг/г (Se =71%, Sp =69%), Алюминий (Al) $\geq 28,4$ мкг/г (Se =63%, Sp =61%) обуславливает риск развития ВДТБ. Установлена прямая сильная корреляционная связь между концентрацией в почве и содержанием в волосах свинца ($r=+0,75$) и кадмия ($r=+0,93$).

На следующем этапе была разработана ЭСПЗТ (экспертная система прогноза риска заболевания туберкулёзом), которая позволяет прогнозировать риск заболевания человека туберкулёзом в зависимости от действия свинца и кадмия, поступающих в организм человека экзогенно. ЭСПЗТ позволяет

прогнозировать 5 степеней тяжести интоксикации свинцом и кадмием (СТ=1, при $0,0 \leq \alpha \leq 0,2$ - низкая степень интоксикации; СТ=2, при $0,2 \leq \alpha \leq 0,4$ - относительно низкая степень интоксикации; СТ=3, при $0,4 \leq \alpha \leq 0,6$ - средняя степень интоксикации. СТ=4, при $0,6 \leq \alpha \leq 0,8$ - выраженная интоксикация; СТ=5, при $0,8 \leq \alpha \leq 1$ - крайне тяжелая интоксикация) и риск заболевания туберкулёзом. Изучение историй болезни, данных о состоянии загрязнения окружающей среды свинцом и кадмием, данных анкетирования о объеме табакокурения и концентрации свинца и кадмия в волосах пациентов позволило разработать нейросетевую модель прогнозирования тяжести интоксикации и оценки риска заболевания туберкулёзом.

Для моделирования ЭСПЗТ выбрана однонаправленная нейронная сеть со следующими параметрами : количество входов– 5, количество скрытых слоев– 1, количество нейронов в скрытом слое– 50, количество выходов – 1.

Множество входных переменных представлено в виде вектора \bar{X} :

$$\bar{X} = (A, S, P, H, I), \text{ где:}$$

A– возраст пациента

S– количество выкуриваемых сигарет в год

P– степень загрязнения окружающей среды в районе проживания

H–концентрация свинца и кадмия в волосах

I– сопутствующие хронические заболевания

Выходная переменная Y – степень риска заболевания туберкулёзом.

Обучение выбранной сети осуществлялось методом обратного распространения ошибки. Объем обучающей выборки - 526, тестовой выборки (для оценки качества модели) - 416, валидационной выборки (для выбора наилучшей модели) - 479. Для уменьшения среднеквадратичной ошибки сети был применен алгоритм Левенберга–Марквардта. Обучение нейросети остановлено на 37 эпохе, наименьшая среднеквадратичная ошибка проверки результатов была выявлена на 31 эпохе обучения и составила 0,002 р.

Данные для обучения нейронной сети были сформированы на основе статистических данных полученных в результате обработки первичного

материала из утвержденных статистических форм отчетности №12 "Отчет о количестве заболеваний" и № 33 "Отчет о больных туберкулёзом", данных Городского противотуберкулёзного диспансера г.Донецка и лаборатории лечебно-диагностического центра «Биотическая медицина», выборки были автоматически сгенерированы в среде "MATLAB".

В результате полученная нейронная сеть обучилась с коэффициентом корреляции $R= 0,980$. Для валидационной и тестовой выборки $R= 0.937$ и $0,948$ соответственно. Была проведена биологическая верификация разработанной модели у пациентов с ВДТБ, которые состояли на диспансерном учете в Донецком городском противотуберкулёжном диспансере. Полученные результаты подтвердили клиническую эффективность данной модели. Применение разработанной ЭСПЗТ позволит прогнозировать степень интоксикации организма свинцом и кадмием и риск заболевания туберкулёзом, так же данная система может использоваться в качестве базы данных для хранения медицинской информации.

Таким образом ЭСПЗТ может работать в трех режимах: режим базы данных позволяющий систематизировать медицинскую информацию, получить к ней быстрый доступ с возможностью редактирования и внесения изменений, режим обучения в результате которого ЭС получает новую информацию, то есть эксперт обучает ЭС при посредничестве инженера знаний, и режим прогнозирования и оценки риска. В данном режиме пользователь получает результат на основании введенных исходных данных. ЭСПЗТ является гибридной статистической экспертной системой, применение которой позволит прогнозировать риск развития туберкулёза у конкретно взятого человека, что позволит повысить эффективность профилактики распространения туберкулёза.

ВЫВОДЫ

В диссертации осуществлено теоретическое обобщение и дано новое решение научной задачи в установлении пространственно-временных закономерностей распространения глобальных техногенных загрязнителей - свинца и кадмия – в жизнеобеспечивающих средах индустриального города, влияние их на заболеваемость населения туберкулёзом. Установлена ключевая роль почвы в поступлении ТМ в организм взрослого человека.

1. Анализ данных гигиенического мониторинга в течение 2010-2019 гг. свидетельствует о снижении концентраций свинца в атмосферном воздухе в 6,4 раза ($p < 0,05$), кадмия в 5,9 раз ($p < 0,05$) с тенденцией к дальнейшему снижению показателей, при постепенном увеличении показателей их содержания в питьевой воде промышленных районов с превышением среднегодовых показателей свинца в 2,4 раза ($p < 0,05$), кадмия в 2,5 раза ($p < 0,05$). Наибольшая кратность превышения концентрации свинца отмечается в почвах районов Б. (113 раз, $p < 0,05$), значимые кратности превышения концентрации кадмия выявлены в районах Б. (2815 раз, $p < 0,05$) и Пр. (45 раз, $p < 0,05$).

2. Анализ первичных материалов заболеваемости населения показал, что для района Б. такие показатели, как общая распространенность и распространенность ВДТБ ($198,1 \pm 10,3$ и $166,1 \pm 11,1$, соответственно) значимо выше аналогичных показателей района В. ($43,2 \pm 5,8$; $p < 0,05$ и $37,1 \pm 4,9$; $p < 0,05$). Показатель превалентности контингентов с бактериовыделением в районе Б. ($74,1 \pm 6,9$; $p < 0,05$) значимо отличается не только от контрольного района В. ($11,3 \pm 1,6$; $p < 0,05$), но и в сравнении с районом Пр. ($54,1 \pm 7,3$; $p < 0,05$). Обратная ситуация обстоит с показателем распространенности контингентов с деструкцией легочной ткани: данный показатель значимо выше в районе Пр. ($32,3 \pm 4,4$; $p < 0,001$), чем в районе В. ($7,3 \pm 0,5$; $p < 0,001$) и районе Б. ($20,5 \pm 6,9$; $p < 0,05$). Этот показатель значительно выше в промышленных районах, что свидетельствует о хронизации процесса на территориях с обширным загрязнением почвы тяжелыми металлами.

3. Установлено, влияние табакокурения на суточное поступление свинца и кадмия в организм человека, рассчитано суточное поступление свинца и кадмия в организм курильщика, разработана формула расчета среднемесячного и среднегодового поступления свинца и кадмия в организм человека в результате табакокурения. Проведенный анализ с расчетом коэффициента ранговой корреляции Спирмена установил наличие прямой сильной зависимости $r=0,93$ (отличие коэффициента корреляции от 0 на уровне $p<0,05$) между курением и превышением допустимой концентрации свинца и кадмия в организме пациента.

4. Проведена оценка эндогенной интоксикации свинцом и кадмием. Концентрация свинца в волосах пациентов проживающих, в районе Б. превышала предельную концентрацию в 1,97 раза ($9,89\pm 2,1$ мкг/г), а кадмия в 5,72 раза ($1,43\pm 0,36$ мкг/г) уровень достоверности $p<0,001$, для района Пр. концентрация свинца в волосах пациентов превышала нормативные показатели в 1,42 раза ($7,1\pm 1,4$ мкг/г), а кадмия в 3,76 ($0,94\pm 0,15$ мкг/г) уровень достоверности $p<0,001$. Установлена прямая сильная корреляционная связь между концентрацией тяжелых металлов в почве (свинец и кадмий) и концентрацией токсичных элементов в волосах, уровень связи характеризуется как высокий и весьма высокий $+0,75$ для Pb и $+0,93$ для Cd.

5. Средняя концентрация свинца и кадмия в волосах у пациентов с ВДТБ $8,51\pm 1,75$ и $1,18\pm 0,26$ соответственно, была статистически значимо выше, чем в контрольной группе $-1,1\pm 0,21$ и $0,06\pm 0,0012$. Средние концентрации тяжелых металлов у пациентов с ВДТБ превышали допустимые концентрации в 1,7 и 4,74 раза для свинца и кадмия соответственно. По результатам проведенного ROC-анализа было установлено, что уже при концентрации 5,84 мкг/г свинца в волосах в 77% случаев существует риск заболевания ВДТБ. Также по данным функциональной характеристики Р приемника (ROC-curves), было установлено, что уже при концентрации кадмия 0,36 мкг/г в волосах в 85% случаев существует риск развития ВДТБ.

6. Результаты проведенных исследований позволили разработать ЭСПЗТ (экспертная система прогноза риска заболевания туберкулезом), которая позволяет

спрогнозировать риск заболевания человека туберкулёзом в зависимости от действия свинца и кадмия, поступающих в организм человека экзогенно. ЭСПЗТ позволяет спрогнозировать 5 степеней тяжести интоксикации свинцом и кадмием (СТ=1, при $0,0 \leq \alpha \leq 0,2$ - низкая степень интоксикации; СТ=2, при $0,2 \leq \alpha \leq 0,4$ - относительно низкая степень интоксикации; СТ=3, при $0,4 \leq \alpha \leq 0,6$ - средняя степень интоксикации. СТ=4, при $0,6 \leq \alpha \leq 0,8$ - выраженная интоксикация; СТ=5, при $0,8 \leq \alpha \leq 1$ - крайне тяжелая интоксикация) и риск заболевания туберкулёзом. ЭСПЗТ является гибридной, статистической экспертной системой, применение которой позволит прогнозировать риск развития туберкулёза у лиц проживающих в экокризисном регионе, что позволит повысить эффективность профилактики распространения туберкулёза.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Внедрить в работу противотуберкулёзных диспансеров и ЛПУ "Способ подсчета поступления тяжелых металлов в организм человека в процессе курения" (Свидетельство о рационализаторском предложении № 6364).
2. Обеспечить информированность населения о влиянии табакокурения на риск развития туберкулёза у взрослого населения, путем добавления данной информации на упаковку табачных изделий.
3. Внедрить в работу противотуберкулёзных диспансеров и ЛПУ "Модель прогнозирования риска заболевания туберкулёзом у лиц с экзогенной интоксикацией свинцом и кадмием"(Свидетельство о рационализаторском предложении № 6466).
4. Внедрить материалы диссертации в учебный процесс кафедр гигиены и экологии, гигиены ФИПО, общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения, фтизиатрии и пульмонологии.
5. Рекомендовать противотуберкулёзным диспансерам определение содержания тяжелых металлов в биосубстратах пациентов с ВДТБ, учитывать хроническую интоксикацию тяжелыми металлами при назначении лечения.
6. Рекомендовать противотуберкулёзным диспансерам учет объема табакокурения пациентов с ВДТБ и расчет среднемесячного и среднегодового поступления в организм пациентов с ВДТБ свинца и кадмия.
7. Рекомендовать лицам, проживающим в экокризисном регионе, индивидуальную пектинопрофилактику.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Результатом собственных исследований загрязнения ОС ТМ, заболеваемости населения туберкулёзом, концентрации ТМ в биологических средах организма, динамики поступления свинца и кадмия в организм человека, является ЭСПЗТ. На основании глубокого анализа полученных данных, построена нейросетевая модель, которая способна прогнозировать риск развития туберкулёза у человека, в зависимости от действующих на него факторов окружающей среды. В настоящее время методы и средства искусственного интеллекта пользуются большим спросом в здравоохранении как инновационное направление в медицинской диагностике и лечении различных заболеваний. Искусственный интеллект (ИИ) и машинное обучение становятся важными составляющими многих ключевых клинических технологий. Основной проблемой медицинского обеспечения современного времени является недостаточное укомплектование отдельных районов квалифицированными медицинскими кадрами, что существенно сказывается на качестве оказания медицинской помощи. В первую очередь страдает диагностика. Соответственно, рационально будет использовать ИИ для уменьшения нагрузки на специалистов первого звена, оказания медицинской помощи, предоставив первичный анализ рентгеновских снимков сверточной нейронной сети, таким образом, предоставив квалифицированному медицинскому персоналу право уточнить, отклонить или подтвердить предварительный диагноз, установленный ИИ на основании распознавания и сравнения рентгеновского снимка с БД. В связи с этим, перспективой дальнейшего развития данной темы является расширение возможностей ЭСПЗТ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Апихтіна О.Л. та ін. Механізм гемо токсичної дії свинцю / О.Л. Апихтіна, Н.М. Дмитруха, А.В. Коцюруба та ін. // Журнал НАМНУ України. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 100–109.
2. Белан Л. Н. и др. Тяжелые металлы в почве индустриального, рекреационного и селитебного назначения в городе Уфе // Известия Самарского научного центра РАН. 2015. №6-1. С. 169-173.
3. Бойкова О. И., Чилачава К. Б., Жуков Н. Н. К вопросу о содержании тяжелых металлов в табачных изделиях // Новая наука: Теоретический и практический взгляд. – 2016. – №. 117-2. – С. 247-247.
4. Бондарева Т. Н. и др. Содержание и формы соединений свинца в черноземе выщелоченном Западного Предкавказья в условиях агрогенеза // Научный журнал КубГАУ - Scientific Journal of KubSAU. 2017. №130. с 13-26.
5. Вертелецкая М. И. Современные подходы к профилактике воздействия свинца в условиях промышленного предприятия / М. И. Вертелецкая // Тюменский медицинский журнал. – 2015. – Т. 17, № 2 – С. 25-26.
6. Вертелецкая М. И. и др. Состояние иммунной системы у рабочих свинцовоопасного производства и больных хронической свинцовой интоксикацией // Медицинская наука и образование Урала. – 2012. – Т. 13. – №. 3-1. – С. 125-127.
7. Ветров С. Ф. и др. Гигиеническая оценка питьевого водоснабжения населения отдельных районов Донецкой Народной Республики // Вестник гигиены и эпидемиологии 2019. – Т. 23. – №. 3. – С. 236-238.
8. Власова А.С. Определение содержания тяжелых металлов в сигаретах // Научное сообщество студентов XXI столетия. естественные науки: сб. ст. по мат. IX междунар. студ. науч.-практ. конф. № 9.
9. Влияние загрязнения окружающей среды на состояние здоровья населения, взаимосвязь дисэлементоза с различной патологией сердечнососудистой системы : монография. Раздел 2. Медико-экологические аспекты здоровья человека [Текст] / Г. А. Игнатенко, Д. О. Ластков, А. В. Дубовая, Е. И. Евтушенко, Д. А. Госман, М. И. Ежелева. – Чита, 2021. – С.47-61
10. Гакаев Д. А. Медико-экологические условия как одни из факторов возникновения туберкулеза населения Чеченской Республики // Медицина: вызовы сегодняшнего дня: материалы III Междунар. науч. конф. (г. Москва, январь 2016 г.). – М.: Буки-Веди, 2016. – С. 1-4.
11. ГН 2.1.6.3492-17 Предельно допустимые концентрации (ПДК) загрязняющих веществ в атмосферном воздухе городских и сельских поселений
12. Госман, Д. А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха города Донецка тяжелыми металлами на заболеваемость населения [Текст] / Д. А. Госман, М. П. Романченко, О. В. Сабадаш // Донецкие чтения 2020: образование,

- наука, инновации, культура и вызовы современности. – Донецк, 2020. – С. 180-182.
13. Госман, Д.А. Влияние уровня загрязнения почвы тяжелыми металлами на заболеваемость населения города Донецка туберкулезом [Текст] / Д. А. Госман // Вестник гигиены и эпидемиологии 2018. – Т. 22, – №. 2. – С. 27-29.
 14. Госман, Д.А. Загрязнение почвы г.Донецка тяжелыми металлами и заболеваемость туберкулезом в угольной промышленности ДНР [Текст] / Д. А. Госман // Материалы I Национального конгресса с международным участием по экологии человека, гигиене и медицине окружающей среды «СЫСИНСКИЕ ЧТЕНИЯ-2020». – Москва, 2020. – С. 85-89.
 15. Госман, Д.А. Оценка влияния загрязнения почвы тяжелыми металлами на заболеваемость туберкулезом работников угольной промышленности / Д. О. Ластков, Д. А. Госман, Т.С.Извекова. [Текст] // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2020. – приложение. – С. 110.
 16. Госман, Д.А. Сравнительная характеристика загрязнения атмосферного воздуха города Донецка тяжелыми металлами [Текст] / Д. А. Госман, М. П. Романченко, О. В. Сабадаш // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – Т. 30. – №. 1. – С. 50-54
 17. ГОСТ 17.4.4.02-2017 Охрана природы (ССОП). Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа
 18. Дейнека С.Є. Протективна дія екстракту ехінацеї пурпурової при токсичному впливі сполук свинцю / С.Є. Дейнека, М.М. Тураш, Г.П. Тарасенко, М.М. Мусурівська // Материалы IX Международной научно-практической кон-ференции «Наука и технологии: Шаг в будущее». – 2013. – 22. – С. 51-52.
 19. Дмитруха Н. М. До проблеми імунотоксичності свинцю і кадмію // Современные проблемы токсикологии. – 2009. – №. 1. – С. 4-9.
 20. Дмитруха Н. М. Дослідження імунотоксичних ефектів важких металів в умовах in vitro // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2010.
 21. Дмитруха Н. М., Луговський С. П., Лагутіна О. С. Характеристика імунотоксичної дії сполук свинцю з мікро-та наночастинками // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – №. 1-2. – С. 59-66.
 22. Дмитруха Н.М. Характеристика імунотоксичної дії сполук свинцю з мікро-та наночастинками / Н.М. Дмитруха, С.П. Луговський, О.С. Лагутіна // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2014. – № 1/2(64–65). – С. 59–66.
 23. ДСТУ ГОСТ 17.4.4.02:2019 Охрана природы. Почвы. Методы отбора и подготовки проб для химического, бактериологического, гельминтологического анализа (ГОСТ 17.4.4.02-2017, IDT)

- 24.Ермаченко А. Б. и др. Гигиеническая оценка влияния факторов окружающей среды на состояние здоровья населения антропогенно нагруженных территорий //Вестник гигиены и эпидемиологии № 2 2018. – 2016. – Т. 20. – №. 1. – С. 55-58.
- 25.Зайцева Н. В. и др. Гигиеническая оценка динамики уровня загрязнения атмосферного воздуха в Российской Федерации //Анализ риска здоровью-2020 совместно с международной встречей по окружающей среде и здоровью Rise-2020 и круглым столом по безопасности питания. – 2020. – С. 235-243.
- 26.Зайцева О.Е. Особенности накопления микроэлементов в плаценте и пуповине при нормальной и осложненной гестозом беременности– автореферат Дисс..канд .мед. наук / Зайцева О. Е–М., 2012 г.
- 27.Иваницкая Н. Ф. и др. Экологическая оценка загрязнения атмосферного воздуха и почв городов донецкой области тяжелыми металлами.-2010.– №69(2)–с. 174-181.
- 28.Иваницкая Н. Ф., Степанова М. Г., Усикова З. Л. Комплексная оценка содержания свинца в объектах окружающей среды Донецкого региона //Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2013. – №. 18,№ 2. – С. 133-137.
- 29.Ильичева С. А., Заридзе Д. Г. Современное состояние проблемы оценки потенциальной канцерогенной опасности свинца и его соединений // Здравоохранение РФ. 2015. №2. с.48-51.
- 30.Исаева А. Г., Чернявская О. П. Современные подходы к учету заболеваемости населения //Здоровье населения и среда обитания. – 2016. – №. 1 (274). – С.69-73.
- 31.Казаковцев В. П. Заболеваемость населения крупного промышленного центра болезнями верхних дыхательных путей // Омский научный вестник. – 2014. – №. 2 (134).– С. 28-31.
- 32.Кандрычин С. В. Региональная дифференциация показателя смертности от туберкулеза в российской федерации (1975-2014 гг.) // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Т. 95. – №. 4. – С. 45-51.
- 33.Козырева Т. В. Климатогеографические и социальные факторы, влияющие на состояние здоровья населения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры (обзор публикаций) 15 //Вестник угроведения. – 2016. – №. 4 (27). – С. 53-56.
- 34.Комплексное действие свинца при разных путях поступления в организм человека на Крайнем Севере / Т.Н. Захарина, Л.И. Кирилук, А.А. Буганов, Е.А. Бахтина. // Гигиена и санитария. - Москва. - 2009. - № 1. – С. 11-15
- 35.Коннова Л. Н., Мошнинова Т. М., Молчатский С. Л. Содержание тяжёлых металлов в сигаретах //традиционная и инновационная наука: история, современное состояние, перспективы. – 2019. – С. 24-28.

36. Костюченко В. В. и др. Стан білкового обміну та ядерний апарат нейронів кори головного мозку в умовах довготривалої дії солей важких металів на організм. – 2012. – С. 28-36.
37. Кошкина В.С., Котляр Н.Н., Котельникова Л.В., Долгушина Н.А. Клинико-токсикологическая характеристика свинца и его соединений // Медицинские новости. 2013. – №1 (220). – С. 20-25.
38. Криницька І. Я. и др. Показники клітинного імунітету в щурів за умови токсичного ураження солями кадмію та свинцю // Медична та клінічна хімія. – 2016. – №. 18, № 2. – С. 71-76.
39. Криницька І. Я. и др. Наночастинки: важливість сьогодні, класифікація, використання в медицині, токсичність // Медична та клінічна хімія. – 2015. – №. 17, № 3. – С. 123-129.
40. Кузнецова Р. С. Заболеваемость населения туберкулезом в Самарской области // Самарская Лука: проблемы региональной и глобальной экологии. – 2017. – Т. 26, №. 1. – С. 17-24.
41. Кузьмина Л. П. и др. Использование современных клинико-лабораторных методов исследования при проведении биологического мониторинга воздействия свинца на организм работников свинецперерабатывающего предприятия // Здоровье населения и среда обитания. – 2018. – №. 7 (304). – С. 9-13.
42. Лазаренко І.А. Вплив макродисперсної та наноформи свинцю на накопичення його в організмі/ Л.І. Лазаренко // Актуальні проблеми транспортної медицини. – 2012. – №2 (28). – С. 95–97.
43. Ларина Н.С. Определение характера пищи в сосудах из захоронений могильника Устюг-1 (Зауралье) / Н. С. Ларина, Н. П. Матвеева, И. П. Швецова // Экология древних и традиционных обществ. - Тюмень, 2011. - Вып. 4. - С. 180-182. - Библиогр.: с. 182
44. Ластков Д. О. и др. Профилактика неблагоприятного воздействия загрязнения тяжелыми металлами объектов окружающей среды Донбасса. – 2017. с.173-177.
45. Ластков Д. О. и др. Профилактика неблагоприятного воздействия загрязнения тяжелыми металлами объектов окружающей среды Донбасса // Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения. – 2017. – С. 266-267.
46. Ластков Д. О. и др. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды: оценка риска здоровью населения // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28. – №. 2. – С. 180-183.
47. Ластков Д. О. и др. Частная методология оценки экологического риска здоровью населения // Опыт использования методологии оценки риска здоровью населения для обеспечения санитарно-эпидемиологического

- благополучия. методология оценки риска и идентификация массовых неинфекционных заболеваний населения. – 2018. – С. 62-66.
48. Ластков Д.О. и др. Оценка, прогноз и управление рисками воздействия тяжелых металлов на здоровье населения // Материалы III Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды 13-14 декабря 2018 г. «Современные проблемы оценки, прогноза и управления экологическими рисками здоровью населения и окружающей среды, пути их рационального решения». – М., 2018. – С. 202-205.
49. Леоненко Н.С. Особливості фізико-хімічних властивостей та токсичної дії наноматеріалів – до проблеми оцінки їхнього небезпечного впливу на живі організми (огляд літератури) / Н.С. Леоненко, О.В. Демецька, О.Б. Леоненко // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. . – 2016. – №1. – С.64–76.
50. Луговський С. П., Діденко М. М., Мельник Н. А. Морфо-функціональні зміни у внутрішніх органах щурів при хронічному впливі на їх неушкоджену шкіру мікро-і наночастинок неорганічних сполук свинцю // Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки. – 2017. – №. 3. – С. 34-47.
51. Мешков Н. А. и др. Актуальные проблемы эпидемиолого-гигиенической оценки состояния окружающей среды и здоровья населения на территории Арктической зоны России // Russian Journal of Rehabilitation Medicine. – 2019. – №. 2. – С. 40-73.
52. Могильник Устюг-1 по раскопкам 2011-2012 гг. / Н. П. Матвеева // АВ ORIGINE. - Тюмень, 2014. - Вып. 6. - С. 26-58. - Библиогр.: с. 56-58 (38 назв.)
53. Назарова В. В. Оценка риска воздействия загрязнения атмосферного воздуха на здоровье населения крупного промышленного города // Строительство. Материаловедение. Машиностроение. Серия: Безопасность жизнедеятельности. – 2013. – №. 71 (1). – С. 166-170.
54. Норейко Б. В., Норейко С. Б. Синдромная диагностика и патогенетическое лечение туберкулеза легких. – 2013.–175с.
55. Островская С. С. и др. Различные аспекты токсического воздействия тяжелых металлов на организм детей и пожилых людей (обзор иностранной литературы) // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т. 3. – С. 35-39.
56. Островская С.С., Шаторная В.Ф., Колосова И.И. Сочетанное воздействие свинца и кадмия на организм (обзор иностранной литературы) // Ученые записки Крымского федерального университета имени В. И. Вернадского. Биология. Химия. 2014. №3 (66). –С.25-29.
57. Оценка, прогноз и управление рисками воздействия тяжелых металлов на здоровье населения [Текст] / Д. О. Ластков, Д. А. Госман, Гапонова О.В., Остренко В.В., Талёб Аль Каравани Я.Б. // Материалы III Международного

- форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды– Москва, 2018. – С. 202-205.
58. Перова О. Б., Агулова Л. П. Динамика заболеваемости туберкулезом органов дыхания населения Томской области и ее связь с геофизическими и погодно-климатическими факторами // Экология человека. – 2016. – №. 7.
59. Перова О. Б., Агулова Л. П., Волкотруб Л. П. Связь заболеваемости туберкулезом органов дыхания в Томской области с экологическими и социально-экономическими факторами // Вестник Томского государственного университета. – 2013. – №. 370.
60. Пискарева Е. И., Радцева Г. Л., Здорнова О. В. Влияние свинца на изменение структурных компонентов легких и печени // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. – 2010. – Т. 8. – №. 4 (32). – С.94-97.
61. Пискарева, Е. И. Влияние свинца на изменение структурных компонентов легких и печени / Е.И. Пискарева, Г.Л. Радцева, О.В. Здорнова // Акт. пробл. сучас. медицини: Вісн. Укр. мед. стоматол. академії. - 2012. - Том10, Вып.4. - С. 117-120.
62. Пискарева, Е. И. Морфологические особенности легких крыс в условиях хронического ингаляционного воздействия люминофора, содержащего фталат свинца / Е. И. Пискарева, О. В. Здорнова, Г. Л. Радцева // Вестн. новых мед. технологий. - 2012. - Том 17, N 2. - С. 238-240
63. Превентивное питание как метод профилактики неблагоприятного влияния загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами на здоровье населения донбасса [Текст] / Г. А. Игнатенко, Д. О. Ластков, М .И. Ежелева, Е. И. Евтушенко, Д. А. Госман // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – приложение .– С. 5-6.
64. Прогноз распространенности, заболеваемости и смертности от соматической патологии населения экокризисного региона в современных условиях [Текст] / Д. О. Ластков, М .И. Ежелева, В.В. Остренко, В. В. Попович, Д. А. Госман // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2021. – приложение .– С. 15-17.
65. Профилактика неблагоприятного воздействия загрязнения тяжелыми металлами объектов окружающей среды Донбасса [Текст] / Д. О. Ластков, Д. А. Госман, Я. Б. Талей Аль Каравани, С. Е. Степанова, Е. Г. Бочко // Материалы Международного Форума Научного совета Российской Федерации по экологии человека и гигиене окружающей среды «Экологические проблемы современности: выявление и предупреждение неблагоприятного воздействия антропогенно детерминированных факторов и климатических изменений на окружающую среду и здоровье населения» 14-15 декабря 2017 г. – М., 2017. – С.266-267.
66. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: МедиаСфера. – 2002. – Т. 305.

- 67.Ревич, Б.А. Свинец и здоровье детей - результаты некоторых Российских исследований 2000-2009 гг. / Б.А. Ревич, П.О. Шаров, О.В. Сергеев. // Гигиена и санитария. - Москва. - 2011. - № 6. - С. 12-16.
- 68.Романюк А. М. та ін. Вплив несприятливих факторів довкілля (солі важких металів) на імунну систему / А. М. Романюк та ін. // Вісник СумДУ:, серія «Медицина». – 2012. – № 2. – С. 36–41.
- 69.Савилов Е. Д. и др. Техногенное загрязнение окружающей среды и здоровье населения: анализ ситуации и прогноз //Гигиена и санитария. – 2016. – Т. 95. – №. 6.– С.13-15.
- 70.Семечкина В. С. Влияние техногенного прессинга на показатель заболеваемости туберкулезом органов дыхания // Известия Южного федерального университета. Технические науки. – 2009. – Т. 96. – №. 7.– С.33-37.
- 71.Сидоркина Н. М. О загрязнении атмосферного воздуха и водных ресурсов в городах Ростовской области // Взаимодействие науки и общества: проблемы и. – 2015. – С. 9.
- 72.Суркова И. В., Сенкевич Н. В. Взаимосвязь загрязнения окружающей среды и экологически обусловленной заболеваемости населения на территории техногенного загрязнения //Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2017. – №. 2 (194).
- 73.Тачмухаммедова Б. Б. Факторы окружающей среды и состояние здоровья населения // Современные проблемы инновационного развития науки. – 2016. – С. 188-191.
- 74.Теплая Г. А. Тяжелые металлы как фактор загрязнения окружающей среды (обзор литературы) // Астраханский вестник экологического образования. 2013. №1 (23).с. 182-192.
75. ТР ЕАЭС 037/2016. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 18 октября 2016 года N 113. Дата обращения 19 апреля 2019.
- 76.Трахтенберг І. М.Свинець–небезпечний полютант. Проблема стара і нова / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, С.П. Луговський, І.С. Чекман // Сучасні проблеми то-ксикології, харчової та хімічної безпеки.–2015.–№3.–С.14-24.
- 77.Трахтенберг І.М. Наночастинки металів, методи отримання, сфери застосування, фізико хімічні та токсичні властивості / І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха// Український журнал з проблем медицини праці. – 2013. – № 4. –С. 62–74.
- 78.Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды: оценка риска здоровью населения [Текст] / Д. О. Ластков, О. В. Гапонова, Д. А. Госман, В. В. Остренко // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2019. – Т. 28. – №. 2. – С. 180-183
- 79.Химия. 11 класс. Ельницкий А.П., Шарапа Е.И. 3-е изд., пересм. и доп.- Мн.: 2013. - 318с. 2-е изд., перераб.- Мн.: 2012. - 278с

80. Шкодзинский В. С. Природа особенностей металлогении древних платформ // Отечественная геология. 2018. №5. с.23-29.
81. Aggarwal A. et al. Development of a novel lead that targets M. tuberculosis polyketide synthase 13 // Cell. – 2017. – Т. 170. – №. 2. – С. 249-259. e25.
82. Ahmad I. et al. Assessment of lead exposure among automobile technicians in Khyber Pakhtunkhwa, Pakistan // Science of the Total Environment. – 2018. – Т. 633. – С. 293-299.
83. Al Sabei S. D., Ross A. M., Lee C. S. Factors influencing nurses' willingness to lead // Journal of nursing management. – 2019. – Т. 27. – №. 2. – С. 278-285.
84. Alvarez J. et al. A comparison of child blood lead levels in urban and rural children ages 5–12 years living in the border region of El Paso, Texas // Archives of environmental contamination and toxicology. – 2018. – Т. 75. – №. 4. – С. 503-511.
85. Andjelkovic M. et al. Toxic effect of acute cadmium and lead exposure in rat blood, liver, and kidney // International journal of environmental research and public health. – 2019. – Т. 16. – №. 2. – С. 274.
86. Angelon-Gaetz K. A. et al. Lead in spices, herbal remedies, and ceremonial powders sampled from home investigations for children with elevated blood lead levels—North Carolina, 2011–2018 // Morbidity and Mortality Weekly Report. – 2018. – Т. 67. – №. 46. – С. 1290.
87. Assi M. A. et al. The detrimental effects of lead on human and animal health // Veterinary world. – 2016. – Т. 9. – №. 6. – С. 660.
88. Babu A. N. et al. Removal of lead and fluoride from contaminated water using exhausted coffee grounds based bio-sorbent // Journal of Environmental Management. – 2018. – Т. 218. – С. 602-612.
89. Barros N. et al. Review of built and natural environment stressors impacting American-Indian/Alaska-Native children // Reviews on environmental health. – 2018. – Т. 33. – №. 4. – С. 349-381.
90. Bektas A. et al. Aging, inflammation and the environment // Experimental gerontology. – 2018. – Т. 105. – С. 10-18.
91. Berman T. et al. Lead in spray paint and painted surfaces in playgrounds and public areas in Israel: Results of a pilot study // Science of the Total Environment. – 2018. – Т. 637. – С. 455-459.
92. Beyer W. N. et al. Biomarker responses of *Peromyscus leucopus* exposed to lead and cadmium in the Southeast Missouri Lead Mining District // Environmental monitoring and assessment. – 2018. – Т. 190. – №. 2. – С. 104.
93. Campbell P. M. et al. Cost-benefit analysis for a lead wheel weight phase-out in Canada // Science of the Total Environment. – 2018. – Т. 637. – С. 79-90.
94. Carvalho F. M., Tavares T. M., Lins L. Soil contamination by a lead smelter in Brazil in the view of the local residents // International journal of environmental research and public health. – 2018. – Т. 15. – №. 10. – С. 2166.

95. Casjens S. et al. Associations between blood lead, olfaction and fine-motor skills in elderly men: Results from the Heinz Nixdorf Recall Study // *Neurotoxicology*. – 2018. – T. 68. – C. 66-72.
96. Chen C. J. et al. Interactive Effects between Chronic Lead Exposure and the Homeostatic Iron Regulator Transport HFE Polymorphism on the Human Red Blood Cell Mean Corpuscular Volume (MCV) // *International journal of environmental research and public health*. – 2019. – T. 16. – №. 3. – C. 354.
97. Chen J. et al. Immunosuppression, oxidative stress, and glycometabolism disorder caused by cadmium in common carp (*Cyprinus carpio* L.): application of transcriptome analysis in risk assessment of environmental contaminant cadmium // *Journal of hazardous materials*. – 2019. – T. 366. – C. 386-394.
98. Chen X. et al. Associations between manganese exposure and multiple immunological parameters in manganese-exposed workers healthy cohort // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2020. – C. 126454.
99. Chen Y. et al. Blood lead and cadmium levels associated with hematological and hepatic functions in patients from an e-waste-polluted area // *Chemosphere*. – 2019. – T. 220. – C. 531-538.
100. Choi Y.H. Environmental cadmium and lead exposures and hearing loss in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004 / Y.H. Choi, H. Hu, B. Mukherjee [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2012. – V. 120. – № 11. – P. 1544-1550.
101. Chwalba A. et al. The effect of occupational chronic lead exposure on the complete blood count and the levels of selected hematopoietic cytokines // *Toxicology and applied pharmacology*. – 2018. – T. 355. – C. 174-179.
102. Ciesielski T. Cadmium exposure and neurodevelopmental outcomes in U.S. children / T. Ciesielski, J. Weuve, D.C. Bellinger [et al.] // *Environ. Health. Perspect.* – 2012. – V. 120. – № 5. – P. 758-563
103. Colmer, Jonathan, et al. "Disparities in PM2.5 air pollution in the United States." *Science* 369.6503 (2020): 575-578.
104. Costa R. G. et al. Lead in mangrove root crab (*Goniopsis cruentata*) and risk assessment due to exposure for estuarine villagers // *Food Additives & Contaminants: Part B*. – 2018. – T. 11. – №. 4. – C. 293-301.
105. Cucinotta F. A. et al. Non-targeted effects lead to a paradigm shift in risk assessment for a mission to the earth's moon or martian moon phobos // *Radiation protection dosimetry*. – 2019. – T. 183. – №. 1-2. – C. 213-218.
106. Da Silva E. M. et al. Can the Use of a Warm-Air Stream for Solvent Evaporation Lead to a Dangerous Temperature Increase During Dentin Hybridization? // *J Adhes Dent*. – 2018. – T. 20. – C. 335-340.
107. Dai S. Quantification of metallothionein on the liver and kidney of rats by subchronic lead and cadmium in combination / S. Dai [et al.] // *Environ. Toxicol. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 36, 1 3. – P. 1207–1216.

108. Dala-Paula B. M. et al. Cadmium, copper and lead levels in different cultivars of lettuce and soil from urban agriculture //Environmental pollution. – 2018. – T. 242. – C. 383-389.
109. Das A. et al. Geochemical sources of metal contamination in a coal mining area in Chhattisgarh, India using lead isotopic ratios //Chemosphere. – 2018. – T. 197. – C. 152-164.
110. Deierlein A. L. et al. Lead exposure during childhood and subsequent anthropometry through adolescence in girls //Environment international. – 2019. – T. 122. – C. 310-315.
111. Deierlein A. L. et al. Lead exposure during childhood and subsequent anthropometry through adolescence in girls //Environment international. – 2019. – T. 122. – C. 310-315.
112. Derkho M. A., Sereda T. I., Mukhamedyarova L. G. Environmental and epidemiological features of tuberculosis //Ecological Agriculture and Sustainable Development. – 2019. – C. 203-210.
113. Dhalla N. S. Formation of aminochrome leads to cardiac dysfunction and sudden cardiac death //Circulation Research. – 2018. – T. 123. – №. 4. – C. 409-411.
114. Dong C., Taylor M. P., Zahran S. The effect of contemporary mine emissions on children's blood lead levels //Environment international. – 2019. – T. 122. – C. 91-103.
115. Du L. et al. PM_{2.5}-bound toxic elements in an Urban City in East China: concentrations, sources, and health risks //International journal of environmental research and public health. – 2019. – T. 16. – №. 1. – C. 164.
116. Egger A. E. et al. Chemical imaging and assessment of cadmium distribution in the human body //Metallomics. – 2019. – T. 11. – №. 12. – C. 2010-2019.
117. Eguchi A. et al. Alterations in urinary metabolomic profiles due to lead exposure from a lead–acid battery recycling site //Environmental pollution. – 2018. – T. 242. – C. 98-105.
118. Eisenmann D. et al. Interprofessional emergency training leads to changes in the workplace //Western journal of emergency medicine. – 2018. – T. 19. – №. 1. – C. 185.
119. El-Sonbaty S. M. Combined effect of cadmium, lead and UV rays on *Bacillus cereus* using comet assay and oxidative stress parameters / S. M. El-Sonbaty, D. E. El-Hadedy // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2012. – Vol. 23, ¹ 4. – P. 56–64.
120. Fenga C. et al. Immunological effects of occupational exposure to lead //Molecular medicine reports. – 2017. – T. 15. – №. 5. – C. 3355-3360.
121. Fernandez-Soto P. et al. Mechanism of catalysis and inhibition of *Mycobacterium tuberculosis* SapM, implications for the development of novel antivirulence drugs //Scientific reports. – 2019. – T. 9. – №. 1. – C. 1-14.

122. Filippelli G. et al. Mapping the urban lead exposome: A detailed analysis of soil metal concentrations at the household scale using citizen science //International journal of environmental research and public health. – 2018. – T. 15. – №. 7. – C. 1531.
123. Filippelli G. M. et al. Mapping the urban lead exposome: a detailed analysis of soil metal concentrations at the household scale using citizen science //International journal of environmental research and public health. – 2018. – T. 15. – №. 7. – C. 1531.
124. Flora, G., Gupta, D., Tiwari, A. 2012, “Toxicity of lead: A review with recent updates”, *Interdisci.*, v. 5, no. 2, pp. 47–58
125. Garcia-Leston J. Assessment of immunotoxicity parameters in individuals occupationally exposed to lead / J. Garcia-Leston, J. Roma-Torres, O. Mayan, S. Schroecksnadel [et al.] // *J. Toxicol. Environ. Health.* — 2012. – V. 75. – № 13-15. – P. 807-818.
126. Garcha-Esquinas E. Association of lead and cadmium exposure with frailty in US older adults / E. Garcha-Esquinas, A. Navas-Acien, B. Pírez-Gymez // *Environ. Res.* – 2015. – V. 137. – P. 424-443.
127. Garcha-Esquinas E. Exposure to secondhand tobacco smoke and the frailty syndrome in US older adults / E. Garcha-Esquinas, A. Navas-Acien, F. Rodríguez-Artalejo // *Age (Dordr).* – 2015. – V. 37. – № 2. – P. 26-37.
128. Giang P. T. K., Thu D. X. Spectrophotometric Atomic Absorption Assessment of Trace Amounts of Arsenic and Some Heavy Metals in Their Treatment Technology by Iron Powder // *Current Advances in Chemistry and Biochemistry Vol. 6.* – 2021. – C. 36-43.
129. Gulson B. et al. Concerns about quadrupole ICP-MS lead isotopic data and interpretations in the environment and health fields //International journal of environmental research and public health. – 2018. – T. 15. – №. 4. – C. 723.
130. Hai D. N. et al. Lead environmental pollution and childhood lead poisoning at ban Thi commune, Bac Kan Province, Vietnam // *BioMed research international.* – 2018. – T. 2018. – C.333.
131. Hamer M. Objectively measured secondhand smoke exposure and mental health in children: evidence from the Scottish Health Survey / M. Hamer, T. Ford, E. Stamatakis [et al.] // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 2011. – V. 165. – № 4. – P. 326-331.
132. Hamer M. Objectively measured secondhand smoke exposure and risk of cardiovascular disease: what is the mediating role of inflammatory and hemostatic factors? / M. Hamer, E. Stamatakis, M. Kivimaki [et el.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2010. –V. 56. – №1. – P. 18-23.
133. Han Z. et al. Blood lead levels of children in urban and suburban areas in China (1997–2015): Temporal and spatial variations and influencing factors // *Science of the total environment.* – 2018. – T. 625. – C. 1659-1666.

134. Ho S. H. et al. High-efficiency removal of lead from wastewater by biochar derived from anaerobic digestion sludge // *Bioresource technology*. – 2017. – T. 246. – C. 142-149.
135. Islam L. N., Rahman F., Hossain A. Serum Immunoglobulin Levels and Complement Function of Tannery Workers in Bangladesh // *Journal of Health and Pollution*. – 2019. – T. 9. – №. 21. – C. 190308.
136. Jefferis B.J. Secondhand smoke (SHS) exposure is associated with circulating markers of inflammation and endothelial function in adult men and women / B.J. Jefferis, G.D. Lowe, P. Welsh [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – V. 208. – № 2. – P. 550-556.
137. Jin X. et al. The antagonistic effect of selenium on lead-induced apoptosis via mitochondrial dynamics pathway in the chicken kidney // *Chemosphere*. – 2017. – T. 180. – C. 259-266.
138. Joseph L. et al. Removal of heavy metals from water sources in the developing world using low-cost materials: A review // *Chemosphere*. – 2019. – T. 229. – C. 142-159.
139. Khoshbin Z. et al. Simultaneous detection and determination of mercury (II) and lead (II) ions through the achievement of novel functional nucleic acid-based biosensors // *Biosensors and Bioelectronics*. – 2018. – T. 116. – C. 130-147.
140. Kianoush S. Clinical toxicological, biochemical and hematologic parameters in lead exposed workers of a car battery industry / S. Kianoush, M. Balati-Mood, S.R. Mousavi // *Iran. J. Med. Sci.* – 2013. – Vol. 38 (1). – P. 30-37.
141. Krueger W.S. Elevated blood lead and cadmium levels associated with chronic infections among non-smokers in a cross-sectional analysis of NHANES data / W.S. Krueger, T.J. Wade // *Environ. Health*. – 2016. – V. 15. – № 16. – DOI: 10.1186/s12940-016-0113-4.
142. Kumar A. et al. Oxidative stress biomarkers of cadmium toxicity in mammalian systems and their distinct ameliorative strategy // *Journal of Applied Biotechnology and Bioengineering*. – 2019. – T. 6. – C. 126-135.
143. Kumar S. R., Devi A. S. Lead Toxicity on Male Reproductive System and its Mechanism: A Review // *Research Journal of Pharmacy and Technology*. – 2018. – T. 11. – №. 3. – C. 1228-1232.
144. Lattar S. M. et al. A Mechanism of unidirectional transformation, leading to antibiotic resistance, occurs within nasopharyngeal pneumococcal biofilm consortia // *MBio*. – 2018. – T. 9. – №. 3. – C. e00561-18.
145. Lee H. S., Park T. Nuclear receptor and VEGF pathways for gene-blood lead interactions, on bone mineral density, in Korean smokers // *Plos one*. – 2018. – T. 13. – №. 3. – C. e0193323.
146. León-Torres A. et al. CtpB is a plasma membrane copper (I) transporting P-type ATPase of *Mycobacterium tuberculosis* // *Biological research*. – 2020. – T. 53. – №. 1. – C. 1-13.

147. Liao K. W. et al. Levels and temporal variations of urinary lead, cadmium, cobalt, and copper exposure in the general population of Taiwan //Environmental science and pollution research. – 2019. – T. 26. – №. 6. – C. 6048-6064.
148. Lin X. et al. Connecting gastrointestinal cancer risk to cadmium and lead exposure in the Chaoshan population of Southeast China //Environmental Science and Pollution Research. – 2018. – T. 25. – №. 18. – C. 17611-17619.
149. Liu K. et al. Neurotoxicity and biomarkers of lead exposure: a review //Chinese Medical Sciences Journal. – 2013. – T. 28. – №. 3. – C. 178-188.
150. Liu X. et al. Selective cadmium regulation mediated by a cooperative binding mechanism in CadR //Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2019. – T. 116. – №. 41. – C. 398-403.
151. Liu Y. et al. Hearing loss in children with e-waste lead and cadmium exposure //Science of the total environment. – 2018. – T. 624. – C. 621-627.
152. Liukka M., Hupli M., Turunen H. Problems with incident reporting: Reports lead rarely to recommendations //Journal of clinical nursing. – 2019. – T. 28. – №. 9-10. – C. 1607-1613.
153. Lopez A., Caffò A. O., Bosco A. Topographical disorientation in aging. Familiarity with the environment does matter //Neurological Sciences. – 2018. – T. 39. – №. 9. – C. 1519-1528.
154. López M. et al. The P-type ATPase CtpG preferentially transports Cd 2+ across the Mycobacterium tuberculosis plasma membrane //Archives of microbiology. – 2018. – T. 200. – №. 3. – C. 483-492.
155. Lu J. et al. Real time analysis of lead-containing atmospheric particles in Guangzhou during wintertime using single particle aerosol mass spectrometry //Ecotoxicology and environmental safety. – 2019. – T. 168. – C. 53-63.
156. Lubyanova I., Voitovich I., Primin M. Magnetometric noncontact method for determination of iron accumulation in rat liver with lead intoxication //The 15-th International Symposium on Trace Elements in Man and Animals, Orlando, Florida. USA. – 2014. – C. 73.
157. Luo L. et al. Phytoavailability, bioaccumulation, and human health risks of metal (loid) elements in an agroecosystem near a lead-zinc mine //Environmental Science and Pollution Research. – 2018. – T. 25. – №. 24. – C. 111-124.
158. Majid H. et al. High burden of subclinical lead toxicity after phase out of lead from petroleum in Pakistan //Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. – 2017. – T. 27. – №. 12. – C. 767.
159. Memon Z. M. et al. Trace elements in blood samples of smoker and nonsmoker active pulmonary tuberculosis patients from Jamshoro, Pakistan //Environmental Science and Pollution Research. – 2017. – T. 24. – №. 34. – C. 26513-26520.
160. Metryka E. et al. Lead (Pb) exposure enhances expression of factors associated with inflammation //International journal of molecular sciences. – 2018. – T. 19. – №. 6. – C. 1813.

161. Michael E. W. et al. Atomic weights of the elements 2011 (IUPAC Technical Report) (АНГЛ.) // Pure and Applied Chemistry. — 2013. — Vol. 85, no. 5. — P. 1047—1078.
162. Mielke H. W. Dynamic geochemistry of tetraethyl lead dust during the 20th century: getting the lead in, out, and translational beyond //International journal of environmental research and public health. — 2018. — T. 15. — №. 5. — C. 860.
163. Min K.B. Lead and cadmium levels and balance and vestibular dysfunction among adult participants in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004 / K.B. Min, K.J. Lee, J.B. Park [et al.] // Environ. Health. Perspect. — 2012. — V. 120. — № 3. — P. 413-417.
164. Mousavi S. E. et al. Air pollution, environmental chemicals, and smoking may trigger vitamin D deficiency: Evidence and potential mechanisms //Environment international. — 2019. — T. 122. — C. 67-90.
165. Murtaza B. et al. A multivariate analysis of physiological and antioxidant responses and health hazards of wheat under cadmium and lead stress //Environmental Science and Pollution Research. — 2019. — T. 26. — №. 1. — C. 362-370.
166. Naeem M. A. et al. Stealth Strategies of Mycobacterium tuberculosis for Immune Evasion //Current Issues in Molecular Biology. — 2021. — T. 41. — №. 1. — C. 597-616.
167. Naicker N. et al. Is there a relationship between lead exposure and aggressive behavior in shooters? //International journal of environmental research and public health. — 2018. — T. 15. — №. 7. — C. 1427.
168. Nikolayeva N. I. et al. The biological action of solid solutions (on the example of cadmium-mercury-tellurium alloy) //Health care of the Russian Federation. — 2020. — T. 64. — №. 3. — C. 158-162.
169. Nizamani P. et al. Essential trace elemental levels (zinc, iron and copper) in the biological samples of smoker referent and pulmonary tuberculosis patients //Toxicology reports. — 2019. — T. 6. — C. 1230-1239.
170. Nkomo P. et al. Environmental lead exposure and pubertal trajectory classes in South African adolescent males and females //Science of the Total Environment. — 2018. — T. 628. — C. 1437-1445.
171. Novilla M. N. et al. Pathological biomarkers in toxicology //Biomarkers in Toxicology. — Academic Press, 2019. — C. 945-962.
172. Obeng-Gyasi E. et al. Cardiovascular-related outcomes in US adults exposed to lead //International journal of environmental research and public health. — 2018. — T. 15. — №. 4. — C. 759.
173. O'Connor D. et al. Lead-based paint remains a major public health concern: a critical review of global production, trade, use, exposure, health risk, and implications //Environment international. — 2018. — T. 121. — C. 85-101.

174. O'Connor D. et al. Lead-based paint remains a major public health concern: A critical review of global production, trade, use, exposure, health risk, and implications //Environment international. – 2018. – T. 121. – C. 85-101.
175. Olajide I. et al. Quality of Tuberculosis Diagnosis at DOTS Centers in Niger & Kwara states, Nigeria-Lessons from TB REACH //Annals of Global Health. – 2017. – T. 83. – №. 1.
176. Omar N. A. S. et al. Optical and structural properties of cadmium sulphide quantum dots based thin films as potential sensing material for dengue virus E-protein //Results in Physics. – 2018. – T. 11. – C. 734-739.
177. Omar N. A. S. et al. Sensitive surface plasmon resonance performance of cadmium sulfide quantum dots-amine functionalized graphene oxide based thin film towards dengue virus E-protein //Optics & Laser Technology. – 2019. – T. 114. – C. 204-208.
178. Onul N. M. et al. The role of lead in the ethiopathenesis of male fertility reduction //Wiadomosci Lekarskie. – 2018. – T. 4. – C. 1155-1160.
179. Panagos P. et al. Contaminated sites in Europe: review of the current situation based on data collected through a European network //Journal of Environmental and Public Health. – 2013. – T. 2013. – C.6-13.
180. Parnia A. et al. Environmental factors associated with blood lead among newcomer women from South and East Asia in the Greater Toronto Area //Science of the total environment. – 2018. – T. 624. – C. 558-566.
181. Paul J. et al. Hypophosphataemic osteomalacia due to cadmium exposure in the silver industry //Occupational Medicine. – 2020. – T. 70. – №. 3. – C. 207-210.
182. Peters J. L. Combined impact of lead, cadmium, polychlorinated biphenyls and non-chemical risk factors on blood pressure in NHANES / J. L. Peters, M. Patricia-Fabian, J. I. Levy // Environ. Res. – 2014. – ¹ 132. – D. 93–99.
183. Peyyala R., Emecen-Huja P., Ebersole J. L. Environmental lead effects on gene expression in oral epithelial cells //Journal of periodontal research. – 2018. – T. 53. – №. 6. – C. 961-971.
184. Protsenko Y. L. et al. Effects of subchronic lead intoxication of rats on the myocardium contractility //Food and chemical toxicology. – 2018. – T. 120. – C. 378-389.
185. Qu C. et al. Spatial distribution, risk and potential sources of lead in soils in the vicinity of a historic industrial site //Chemosphere. – 2018. – T. 205. – C. 244-252.
186. Rager J.E. Prenatal exposure to arsenic and cadmium impacts infectious disease-related genes within the glucocorticoid receptorsignal transduction pathway / J.E. Rager, A. Yosim, R.C. Fry // Int. J. Mol. Sci. – 2014. – V. 15. – № 12. – P. 22374-22391.

187. Rahimzadeh M. R. et al. Cadmium toxicity and treatment: An update //Caspian journal of internal medicine. – 2017. – T. 8. – №. 3. – C. 135.
188. Rashid A. et al. Environmental and socioeconomic factors induced blood lead in children: an investigation from Kashmir, India //Environmental monitoring and assessment. – 2019. – T. 191. – №. 2. – C. 76.
189. Reis A. P. M. et al. Lead and zinc concentrations in household dust and toenails of the residents (Estarreja, Portugal): a source-pathway-fate model //Environmental Science: Processes & Impacts. – 2018. – T. 20. – №. 9. – C. 1210-1224.
190. Rodriguez G. M., Neyrolles O. Metallobiology of Tuberculosis 19 //Molecular Genetics of Mycobacteria. – 2020. – C. 377.
191. Rokadia H. Serum heavy metals and obstructive lung disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey / H. Rokadia, S. Agarwal // Chest. – 2013. – V. 143. – №. 2. – P. 388-397.
192. Salina E. G. et al. Copper-related toxicity in replicating and dormant Mycobacterium tuberculosis caused by 1-hydroxy-5-R-pyridine-2 (1 H)-thiones //Metallomics. – 2018. – T. 10. – №. 7. – C. 992-1002.
193. Sargazi A. et al. Role of essential trace elements in tuberculosis infection: A review article //Indian Journal of Tuberculosis. – 2017. – T. 64. – №. 4. – C. 246-251.
194. Sepehri Z. et al. Essential and toxic metals in serum of individuals with active pulmonary tuberculosis in an endemic region //Journal of clinical tuberculosis and other mycobacterial diseases. – 2017. – T. 6. – C. 8-13.
195. Serrazina D. C. et al. Biomarkers of exposure and effect in a working population exposed to lead, manganese and arsenic //Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A. – 2018. – T. 81. – №. 19. – C. 983-997.
196. Shah G. M. et al. Composting of municipal solid waste by different methods improved the growth of vegetables and reduced the health risks of cadmium and lead //Environmental Science and Pollution Research. – 2019. – T. 26. – №. 6. – C. 5463-5474.
197. Sharma G., Naushad M. Adsorptive removal of noxious cadmium ions from aqueous medium using activated carbon/zirconium oxide composite: isotherm and kinetic modelling //Journal of Molecular Liquids. – 2020. – T. 310. – C. 113–117.
198. Sharma P., Sahay R. N. Unusual complication of multidrug resistant tuberculosis //Case reports in nephrology. – 2017. – T. 2017. – C. 23-29.
199. Shen Z. et al. Lead-based paint in children's toys sold on China's major online shopping platforms //Environmental pollution. – 2018. – T. 241. – C. 311-318.
200. Sousa E. H. S., Carepo M. S. P., Moura J. J. G. Nitrate-nitrite fate and oxygen sensing in dormant Mycobacterium tuberculosis: A bioinorganic

- approach highlighting the importance of transition metals //Coordination Chemistry Reviews. – 2020. – T. 423. – C. 213–217.
201. Suwazono Y. et al. Environmental cadmium exposure and noncancer mortality in a general Japanese population in cadmium nonpolluted regions //Journal of Applied Toxicology. – 2021. – T. 41. – №. 4. – C. 587-594.
 202. Tajudin M. A. B. A. et al. Risk of concentrations of major air pollutants on the prevalence of cardiovascular and respiratory diseases in urbanized area of Kuala Lumpur, Malaysia //Ecotoxicology and environmental safety. – 2019. – T. 171. – C. 290-300.
 203. Tinggi U., Schoendorfer N. Analysis of lead and cadmium in cereal products and duplicate diets of a small group of selected Brisbane children for estimation of daily metal exposure //Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. – 2018. – T. 50. – C. 671-675.
 204. Tirima S. et al. Food contamination as a pathway for lead exposure in children during the 2010–2013 lead poisoning epidemic in Zamfara, Nigeria //Journal of Environmental Sciences. – 2018. – T. 67. – C. 260-272.
 205. Varaksin A.N. Some considerations concerning the theory of combined toxicity: a case study of subchronic experimental intoxication with cadmium and lead / A. N. Varaksin [et al.] // Chem. Toxicol. – 2014. –Vol. 64. – P. 144–156.
 206. Wang X. et al. Exploring the influence of built environment on car ownership and use with a spatial multilevel model: A case study of Changchun, China //International journal of environmental research and public health. – 2018. – T. 15. – №. 9. – C. 1868.
 207. Wang Y. Y. et al. Spatial distribution and risk assessment of heavy metal contamination in surface farmland soil around a lead and zinc smelter //Huan jing ke xue= Huanjing kexue. – 2019. – T. 40. – №. 1. – C. 437-444.
 208. Wheeler D. C. et al. Explaining variation in elevated blood lead levels among children in Minnesota using neighborhood socioeconomic variables //Science of the Total Environment. – 2019. – T. 650. – C. 970-977.
 209. Woo M. K. et al. Lead in air in Bangladesh: Exposure in a rural community with elevated blood lead concentrations among young children //International journal of environmental research and public health. – 2018. – T. 15. – №. 9. – C. 1947.
 210. Workman, Annabelle, et al. "Health co-benefits and the development of climate change mitigation policies in the European Union." Climate Policy 19.5 (2019): 585-597.
 211. Wu E.W. Environmental cadmium and lead exposures and age-related macular degeneration in U.S. adults: the National Health and Nutrition Examination Survey 2005 to2008 / E.W. Wu, D.A. Schaumberg, S.K. Park // Environ. Res. – 2014. – № 133. – P. 178-184.
 212. Wu Q. et al. Trace metals in e-waste lead to serious health risk through consumption of rice growing near an abandoned e-waste recycling site:

- Comparisons with PBDEs and AHFRs //Environmental Pollution. – 2019. – T. 247. – C. 46-54.
213. Xiong K. et al. Vitamins A and D fail to protect against tuberculosis-drug-induced liver injury: A post hoc analysis of a previous randomized controlled trial //Nutrition. – 2021. – T. 86. – C. 111–121.
214. Yabe J. et al. Lead and cadmium excretion in feces and urine of children from polluted townships near a lead-zinc mine in Kabwe, Zambia //Chemosphere. – 2018. – T. 202. – C. 48-55.
215. Yan J. et al. Family environmental and dietary implications for low-level prenatal lead exposure in Wujiang City, China //Environmental Science and Pollution Research. – 2018. – T. 25. – №. 13. – C. 780-787.
216. Yuan G. Combined effects of sub-chronic exposure to lead and cadmium on physiological and biochemical indexes of blood in SD rats / G. Yuan, S. Dai, Z. [et. al.] // Food. Chem. Toxicol. – 2014. – Vol. 43, 1 2. – P. 259–264.
217. Yuan G. Toxicological assessment of combined lead and cadmium: acute and sub-chronic toxicity study in rats / G Yuan, S. Dai, Z. Yin,[et al.] // Food. Chem. Toxicol. – 2014. – Vol. 65. – P. 260–268.
218. Zeng Z. et al. Lead exposure is associated with risk of impaired coagulation in preschool children from an e-waste recycling area //Environmental Science and Pollution Research. – 2018. – T. 25. – №. 21. – C. 670-679.
219. Zhang J. Nephroprotective effect of calcium channel blockers against toxicity of lead exposure in mice / J. Zhang, H. Cao, Y. Zhang [et al.] // Toxicol. Lett. – 2013. – V. 218, № 3. – P. 273–280.
220. Zhang S., Song J. Geochemical cadmium anomaly and bioaccumulation of cadmium and lead by rapeseed (*Brassica napus* L.) from noncalcareous soils in the Guizhou Plateau //Science of the total environment. – 2018. – T. 644. – C. 624-634.
221. Zhen Z., Shao L., Zhang L. Spatial hurdle models for predicting the number of children with lead poisoning //International journal of environmental research and public health. – 2018. – T. 15. – №. 9. – C. 1792.
222. Zhi Y. et al. Lead compounds and key residues of ribosomal protein S1 in drug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* //Bioorganic chemistry. – 2019. – T. 82. – C. 58-67.
223. Zhou C. C. et al. Effects of lead, mercury, aluminium and manganese co-exposure on the serum BDNF concentration of pre-school children in Taizhou, China //Chemosphere. – 2019. – T. 217. – C. 158-165.
224. Zhou F. et al. Lead, cadmium, arsenic, and mercury combined exposure disrupted synaptic homeostasis through activating the Snk-SPAR pathway //Ecotoxicology and environmental safety. – 2018. – T. 163. – C. 674-684.