

В.Б. Алексеев¹, С.Ю. Балашов¹, О.Ю. Дугина²**РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И РИСК РАЗВИТИЯ ЭНДОМЕТРИОЗА НА ПРОМЫШЛЕННО РАЗВИТЫХ ТЕРРИТОРИЯХ**¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, Россия, 614045²Министерство здравоохранения Пермского края, ул. Ленина, 51, Пермь, Россия, 614006

Изучена распространенность эндометриоза (аденомиоза) в условиях различных уровней экспозиции химических факторов среды обитания и химические факторы риска для иммунной и репродуктивной систем женщин, идентифицированные в ходе санитарно-эпидемиологических исследований в качестве маркеров экспозиции. Показано, что для части селитебных зон, находящихся в непосредственной близости от промышленной территории, определяется неприемлемый риск нарушений иммунной системы и поражения репродуктивных органов, обусловленный хроническим воздействием формальдегида, никеля, свинца, бензола, который может реализовываться в виде повышенной распространенности эндометриоза у женщин.

Ключевые слова: эндометриоз, факторы среды обитания, репротоксиканты.

V.B. Alexeyev¹, S.Yu. Balashov¹, O.Yu. Dugina². **Prevalence and risk of endometriosis in industrial territories**¹Federal Research Center of Medical and preventive technologies of risk management to public health, 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045²Ministry of health, Perm Krai, 51, Lenina str., Perm, Russia, 614006

The study covered prevalence of endometriosis under various levels of exposure to chemical environmental factors and chemical risk factors for immune and reproductive female systems, identified as exposure markers in sanitary epidemiologic studies. Findings are that a part of inhabited area neighbouring to industrial territory is characterized by unacceptable risk of immune disorders and reproductive system diseases due to chronic exposure to formaldehyde, nickel, lead, benzene, that can result in increased prevalence of endometriosis.

Key words: endometriosis, environmental factors, reprotoxicants.

Неблагоприятная экологическая обстановка во многих регионах страны, неудовлетворительное питание, низкое качество питьевой воды, загрязнение атмосферного воздуха выбросами промышленных предприятий и транспорта являются тем неблагоприятным фоном, на котором отмечаются снижение качества жизни, нарушение репродуктивного здоровья, высокий уровень антенатальных потерь и постнатальной патологии [6].

Нет сомнения и в том, что различные заболевания женщин, препятствующие или делающие невозможным наступление беременности (эндометриоз, гормональные дисфункции) и представляющие серьезную угрозу для их репродуктивной функции в неблагоприятных условиях среды обитания встречаются значительно чаще [2].

По данным разных авторов, эндометриоз встречается у 12–50% женщин репродуктивного периода и по частоте занимает третье место после воспалительных процессов и миомы матки [1,11]. Увеличение частоты встречаемости генитальных эндометриозов отмечают как зарубежные, так и отечественные исследователи. Наряду с общепринятыми и новыми теориями происхождения заболевания большое внимание уделяется изучению воздействия так называемых экзогенных

факторов на развитие и течение эндометриоза [12]. Воздействия факторов риска среды обитания могут провоцировать нарушения иммунной системы, патологические эффекты мутантных генов и способствовать развитию эндометриоза, который, безусловно, с этой точки зрения относится к болезням цивилизации.

Результаты проведенных исследований подтверждают ассоциацию между возникновением эндометриоза и функциональным состоянием генов системы детоксикации. В настоящее время много внимания уделяется изучению генов детоксикации в развитии эндометриоза, полиморфные варианты которых могут приводить к нарушению сбалансированного взаимодействия между оксидантами и антиоксидантами и развитию оксидативного стресса. [7]. Выявленная связь с развитием заболевания акцентирует важную роль неблагоприятных факторов среды обитания в этиопатогенезе генитального эндометриоза [10].

Реакция организма и, соответственно генома, на воздействие различных экзогенных факторов среды обитания в значительной мере определяется его структурно-функциональными характеристиками, такими как функциональные особенности генов метаболизма, генов системы репарации ДНК и др. [4]. Гены детоксикации, точнее их полиморфные варианты, определяют

индивидуальные особенности реакции организма на ксенобиотики.

Принимая во внимание большую частоту распространения эндометриоза в цивилизованных странах, а также ассоциацию эндометриоза с повышенным уровнем поллютантов в окружающей среде по данным многих авторов предполагается, что поллютанты могут через арилкарбоновые рецепторы стимулировать активность ряда цитохромов, в том числе фермент ароматазы, который кодируется геном *CYP19* [11,13]. Ароматазе отводится ключевая роль в развитии локальной гиперэстрогении, одного из факторов, обеспечивающих выживание, адгезию и инвазию эндометриальных клеток в различных экстрапеческих местах. Полиморфизм (*TTTA*) *n* влияет на транскрипцию гена, в результате которого экспрессируется фермент с повышенной активностью. Есть также данные об ассоциации полиморфных вариантов гена ароматазы с развитием таких эстрогензависимых заболеваний как эндометриоз, миома матки, рак эндометрия [3,12]. Определение генотипа (*TTTA*) 7 (*TTTA*) 11 гена *CYP19* наряду с наличием одного из двух нулевых или «функционально неблагоприятных» генотипов *GSTM1* 0/0 и/или *GSTT1* 0/0 по генам детоксикации ксенобиотиков в геноме у пациента является фактором риска развития эндометриоза и неблагоприятного течения болезни.

Таким образом, предрасположенность к мультифакториальным заболеваниям репродуктивной системы, таким как эндометриоз, реализующаяся на фоне генетически детерминированной функциональной неполноценности ферментов детоксикации при экспозиции химическими факторами, одновременно компрометирующими иммунологические и гормональные регуляторные механизмы организма, актуализирует необходимость разработки эффективных способов ранней диагностики и профилактики репродуктивных нарушений.

Тестирование соответствующих генов позволяет заранее выявить людей повышенной и пониженной чувствительности к различным повреждающим факторам внешней среды, в том числе к промышленным загрязнениям, сельскохозяйственным ядам, другим экстремальным для человека факторам химического риска [5,8].

Цель работы. Изучить распространенность и оценить риск развития эндометриоза (аденомиоза) в условиях различных уровней экспозиции химических факторов среды обитания, воздействующих на систему нейро-эндокрино-иммунной регуляции.

Материалы и методы. В качестве территории исследования был выбран город Пермь, характеризующийся:

— более чем одиннадцатью тысячами стационарных источников промышленных предприятий (35,1 тыс. т/год) и различными видами транспорта (55,5 тыс. т/год), ответственными за выбросы порядка 90 тыс. тонн загрязняющих примесей в атмосферу и наличие химических примесей в питьевых водах, что составляет (35 кг/душу населения; 44 т/км²);

— промышленной застройкой, находящейся в непосредственной близости от жилых кварталов, во многом определяющей условия проживания населения (ИЗА на протяжении ряда лет характеризуется как высокий — 9,4 в 2012 г.);

— возрастным составом населения — женщины фертильного возраста составляют более четверти всего населения города;

— развитой сетью медицинских организаций, обеспечивающих высокую доступность специализированной медицинской помощи, а значит и полноту регистрации патологии репродуктивной сферы.

Оценка распространенности эндометриоза проведена по данным медицинской статистической отчетности (форма 12 государственной медицинской статистической отчетности «Сведения о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания ЛПУ») и по данным, собирающимся в системе ОМС, что позволяет выполнять исследование всех случаев обращений населения за медицинской помощью (по реестрам, представленным к оплате медицинскими организациями).

Для оценки экспозиции населения, проживающего в микрорайонах, отличающихся высокой распространенностью эндометриоза, выполнены расчеты концентраций загрязняющих веществ в атмосфере в 3082 точках проживания женщин с верифицированным диагнозом эндометриоза.

При расчетах суммировали выбросы от стационарных источников и автотранспорта по присутствующим в них веществам.

Оценивая хроническое аэрогенное воздействие, рассчитывали среднегодовые концентрации: никеля растворимых солей, свинца и его соединений, бензола, бенз (а) пирена, формальдегида — приоритетных для выбросов предприятий и автотранспорта примесей. Эти соединения по потенциальному риску негативного воздействия на репродуктивное здоровье населения, обладая прямым репротоксическим, мутагенным действием или воздействуя на иммунную и эндокринную системы могут формировать высокую опасность для репродуктивного здоровья населения [9].

Для микрорайонов, отличающихся высокой распространенностью эндометриоза, проведена оценка риска нарушений здоровья женщин фертильного возраста со стороны процессов развития иммунной и гормональной систем, обусловленных воздействием никеля, свинца и его соединений, бензола, бенз (а) пирена, формальдегида.

Оценка риска здоровью населения проводилась в соответствии с «Руководством по оценке риска для здоровья населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду» (Р 2.1.10.1920–04) [9].

Для веществ с однонаправленным механизмом действия рассчитывались индексы опасности (НИ). Индексы опасности рассчитывались для хроническо-

го воздействия веществ. Выполнена оценка хронического неканцерогенного риска для здоровья женщин фертильного возраста со стороны системы развития, иммунной, репродуктивной систем от пяти веществ, загрязняющих атмосферный воздух.

Результаты. За последние десять лет распространенность верифицированного эндометриоза (по числу женщин, состоящих под диспансерным наблюдением) выросла более чем в 2 раза.

Детальный анализ по данным системы ОМС, позволяющий проследить распространенность верифицированного эндометриоза в разрезе территориального деления внутри административных районов, позволил выделить 42 микрорайона (из 86), в которых показатель обращаемости по поводу эндометриоза составил от 4,3 до 17 сл./1000 женщин фертильного возраста и превысил среднее для микрорайонов г. Перми значение (4,2 сл./1000 женщин фертильного возраста) — рис. 1.

В г. Перми за 2012 г. уровень загрязнения атмосферного воздуха характеризовался как высокий — ИЗА = 9,4. Общее количество превышений предельно допустимых концентраций (ПДК) за год — 432 случая.

Отмечены превышения максимальной разовой ПДК по веществам, обладающим негативным действием в т.ч. на репродуктивную и иммунную системы, а так же обладающим мутагенным действием (фенол — 12 случаев до 3,8 ПДК, формальдегид — 103 случая до 3,5 ПДК, толуол — 3 случая до 1,5 ПДК, этилбензол — 159 случаев до 9,8 ПДК). По формальдегиду и бенз (а) пирену зафиксированы превышения средних годовых ПДК — в 3,3 и 1,8 раза соответственно.

В микрорайонах г. Перми, отличающихся высокой распространенностью эндометриоза, аэротехногенная экспозиция характеризуется среднегодовыми концен-

трациями, превышающими референтные значения по формальдегиду от 1,5 до 10 раз (практически во всех микрорайонах), по бенз (а) пирену до 1,4 раз (преимущественно в микрорайонах Свердловского района), по никелю до 12 раз (преимущественно в микрорайонах Дзержинского, Индустриального и Свердловского районов), по бензолу до 1,35 раз (преимущественно в микрорайонах Дзержинского и Кировского районов), по свинцу до 3,6 раз (преимущественно в микрорайонах Кировского района).

Результаты расчетов индексов опасности в микрорайонах, отличающихся высокой распространенностью эндометриоза показали, что риск нарушений здоровья со стороны репродуктивной и иммунной систем, обусловленный хроническим воздействием исследуемых веществ, превышает приемлемые значения (рис. 2). При хроническом воздействии свинца, бензола имеется неприемлемый риск нарушений здоровья со стороны репродуктивной системы; никеля, бензола, бенз (а) пирена, формальдегида — иммунной системы. Индексы опасности для репродуктивной системы составили до 4,00, иммунной системы — до 30,3.

Основной вклад в риск развития патологии репродуктивной системы вносят свинец и бензол, иммунной системы — формальдегид и никель. Коэффициенты опасности от хронического воздействия бензола в местах постоянного проживания исследуемой группы женщин составили до 1,45; свинца до 3,72; формальдегида до 28,12 и никеля до 13,4.

Установлена корреляционная связь абсолютного количества случаев обращений по поводу эндометриоза с среднегодовыми концентрациями бензола ($R^2=0,270$, $r=0,52$, $p=0,000$) и формальдегида ($R^2=0,333$, $r=0,577$, $p=0,000$) в воздухе места постоянного проживания.

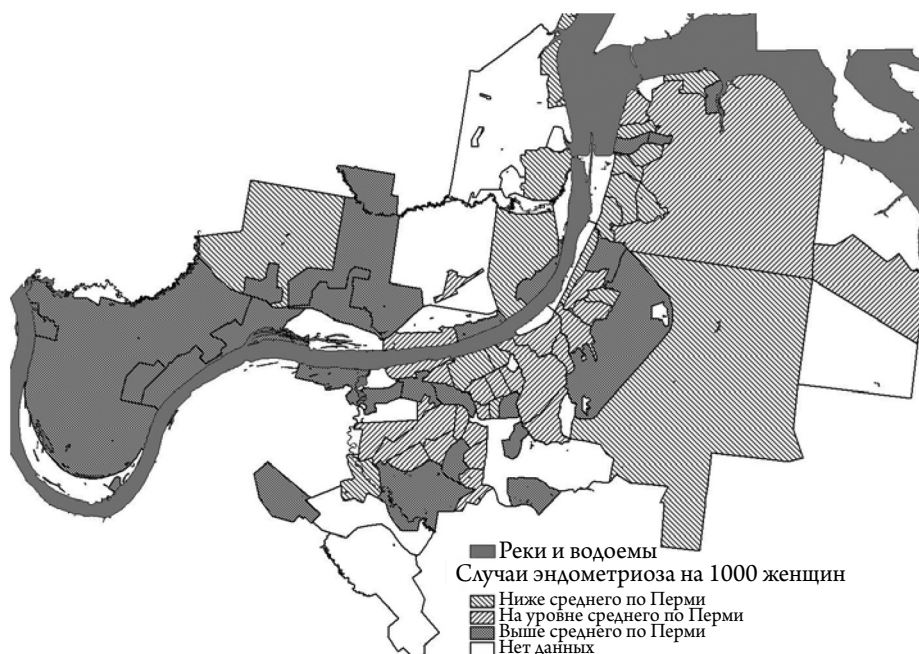


Рис. 1 Селитебные территории, на которых показатель обращаемости по поводу эндометриоза превысил среднее по городу значение

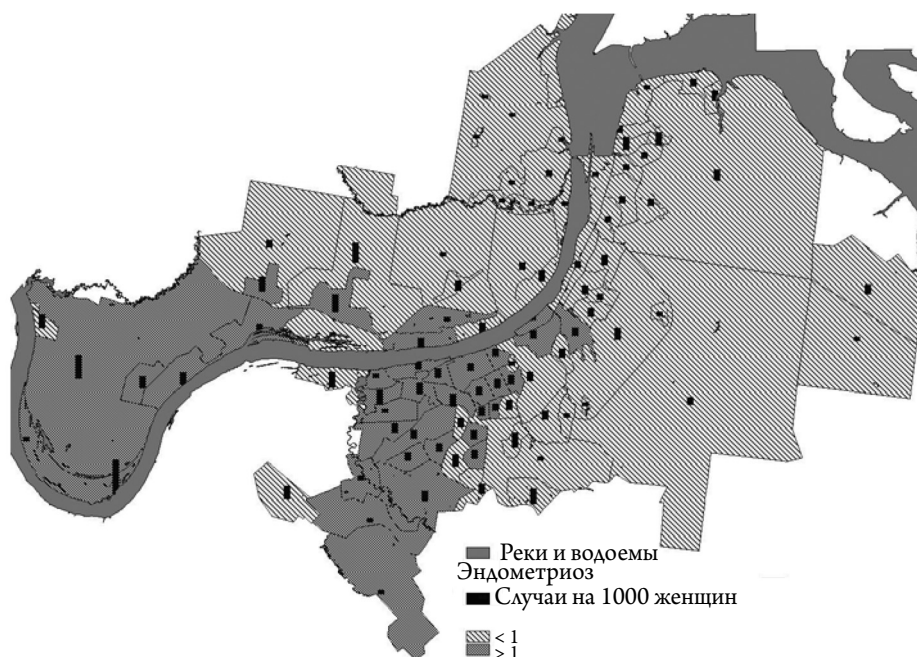


Рис 2. Распространенность эндометриоза на территориях приемлемого и неприемлемого риска нарушений со стороны репродуктивной и иммунной систем.

Заключение. Таким образом, для части селитебных территорий, находящихся в непосредственной близости от промышленной застройки, определяется неприемлемый риск нарушений иммунной системы и поражения репродуктивных органов, обусловленный хроническим воздействием формальдегида, никеля, свинца, бензола, который может реализовываться в виде повышенной распространенности эндометриоза у женщин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ (см REFERENCES стр. 11–13)

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Рук-во для врачей. — М., 2006. — 416 с.
2. Баранов В.С., Айламазян Э.К. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI, вып. 1. — С. 3–10.
3. Баранов В.С. и др. Генетические аспекты профилактики и лечения эндометриоза. — СПб: Н-Л, 2004. — С. 4–21.
4. Баранов В.С. // Экологическая генетика. — 2004. — № 1. — С. 22–29.
5. Геном человека и гены «предрасположенности»: введение в предиктивную медицину / Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. — СПб.: Интермедика, 2000. 271 с.
6. Гигиеническая индикация последствий для здоровья при внешнесредовой экспозиции химических факторов / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, М.А. Землянова; под ред. Г.Г. Онищенко. — Пермь: Книжный формат, 2011. 532 с.
7. Попов Э.Н., Арутюнян А.В., Безрукова Е.А. // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX, вып. 3. — С. 92–98.
8. Пузырев В.П. // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. — Новосибирск: Изд-во Альфа-Виста, 2003. — Вып. 3. — С. 3–26.
9. Р 2.1.10.1920–04. Руководство по оценке риска здоровью населения при воздействии химических веществ, загрязняющих окружающую среду. — М.: Федеральный центр госсанэпиднадзора Минздрава России, 2004. 143 с.

10. Сонова М.М. // Вестн. новых мед. технологий. — 2009. — Т. XVI, № 1. — С. 79–80.

REFERENCES

1. Adamyan L.V., Kulakov V.I., Andreeva E.N. Endometriosis. Manual for doctors. — Moscow, 2006. — 416 p. (in Russian).
2. Baranov V.S., Aylamazyan E.K. // Zhurnal akusherstva i zhenskikh bol'zney. — 2007. — V. LVI, issue 1. — P. 3–10 (in Russian).
3. Baranov V.S. et al. Genetic aspects of prevention and treatment of endometriosis. — St-Petersburg: N-L, 2004. — P. 4–21 (in Russian).
4. Baranov V.S. // Ekologicheskaya genetika. — 2004. — 1. — P. 22–29 (in Russian).
5. Baranov V.S., Baranova E.V., Ivashchenko T.E., Aseev M.V. Human genome and «predisposition» genes: introduction into predictive medicine. — St-Petersburg: Intermedika, 2000. — 271 p. (in Russian).
6. G.G. Onishenko, ed. N.V. Zaitseva, M.A. Zemlianova. Hygienic display of health changes under environmental exposure to chemicals. — Perm': Knizhnyy format, 2011. — 532 p. (in Russian).
7. Popov E.N., Arutyunyan A.V., Bezrukova E.A. // Zhurnal akusherstva i zhenskikh bol'zney. — 2010. — V. LIX. — issue 3. — P. 92–98 (in Russian).
8. Puzyrev V.P. Molecular and biologic technologies in medical practice. — Novosibirsk: Izd-vo Al'fa-Vista, 2003. — issue 3. — P. 3–26 (in Russian).
9. R 2.1.10.1920–04. Manual on evaluation of public health risk due to exposure to chemicals polluting environment. — Moscow: Federal'nyy tsentr gossanepidnadzora Minzdrava Rossii, 2004. — 143 p. (in Russian).
10. Sonova M.M. // Vestnik novykh med. tekhnologiy. — 2009. — V. XVI. — 1. — P. 79–80 (in Russian).
11. Brockmoller J. et al. // Cancer Res. — 1996. — V. 56. — P. 3915–3925.

12. Koninckx P.D. et al. // J. Reprod. Med. — 1989. — V. 24. — P. 257–260.
 13. Peng D.X. et al. // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. — 2003. — V. 23 (5). — P. 458–462.

Поступила 22.06.2015

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Алексеев Вадим Борисович (Alekseyev V.B.);
 зам. дир. по орг.-метод. работе; д-р мед. наук, проф.
 E-mail: vadim@fcrisk.ru.

Балашов Станислав Юрьевич (Balashov S.Yu.);
 заведующий лабораторией методов комплексного анализа
 и экспертиз.
 E-mail: stas@fcrisk.ru.

Дугина Ольга Юрьевна (Dugina O.Yu.);
 врач-акушер-гинеколог, зав. отд. по организации мед. помо-
 щи детскому населению и родовспоможения Министерства
 здравоохранения Пермского края.
 E-mail: duginaolga@mail.ru.

УДК 544.772.43:[613.633:669]:543.449:543.51:549.086

Т.С. Уланова^{1,2}, А.В. Злобина¹, Е.А. Якушева¹, М.В. Антипова^{1,3}, М.И. Забирова¹

ВОЗМОЖНОСТИ ИССЛЕДОВАНИЯ СУБМИКРОННЫХ ОБЪЕКТОВ В КРОВИ РАБОТАЮЩИХ

¹ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», ул. Монастырская, 82, Пермь, Россия, 614045

²ФГБОУ ВПО «Пермский национальный исследовательский политехнический университет», Комсомольский пр-т, 29, Пермь, Россия, 614990

³ФГБОУ ВПО «Пермская государственная сельскохозяйственная академия имени академика Д.Н. Прянишникова», ул. Петропавловская, Пермь, 23, Россия, 614990

Приведены результаты исследований характеристик наночастиц в крови и плазме экспонированных рабочих титано-магниевого производства и работающих вне сферы воздействия производственных факторов. Сравнительное исследование плазмы крови работающих проведено методами динамического рассеяния света (ДРС), сканирующей электронной микроскопии (СЭМ), просвечивающей электронной микроскопии (ПЭМ). При измерении дисперсных характеристик плазмы крови работающих, подверженных воздействию наноматериалов, установлено повышенное процентное содержание частиц с гидродинамическим диаметром в диапазоне 60–100 нм и больше 100 нм.

Ключевые слова: наночастицы, метод динамического светорассеяния, сканирующая электронная микроскопия, просвечивающая электронная микроскопия, расчетная концентрация наночастиц.

T.S. Ulanova^{1,2}, A.V. Zlobina¹, E.A. Yakusheva¹, M.V. Antip'eva^{1,3}, M.I. Zabirowa¹. **Possibilities of submicron objects study in blood of workers**

¹Federal Budget Scientific Institution «Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies», 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Perm National Research Polytechnic University», 29, Komsomolsky prosp., Perm, Russia, 614990

³Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Perm State Agricultural Academy Named After Academician D.N. Pryanishnikov», 23, Petropavlovskaya str., Perm, Russia, 614990

The article contains results of studies characterizing nanoparticles in blood and serum of exposed workers engaged into titanium and magnesium production and workers outside coverage of occupational factors. Comparative study of the workers' serum included dynamic light dispersion, scanning electronic microscopy, transmission electronic microscopy. Measuring dispersion characteristic of blood serum in the workers exposed to nanomaterial revealed increased percentage of particles with hydrodynamic diameter within 60–100 nm and over 100 nm.

Key words: nanoparticles, dynamic light dispersion method, scanning electronic microscopy, transmission electronic microscopy, calculated concentration of nanoparticles.

В современном мире развитие нанотехнологического производства приводит к увеличению риска воздей- ствия наноматериалов на здоровье населения. Специфические физико-химические свойства наномате-