

DOI: <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-785-787>

УДК 613.634

© Казакова О.А., Долгих О.В., 2020

Казакова О.А., Долгих О.В.

Особенности иммунного и гормонального статуса у женщин с лейомиомой матки в условиях производственной экспозиции ароматическими углеводородами

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

Введение. В связи с ростом за последнее десятилетие заболеваемости женщин патологией репродуктивной системы, с последующим развитием невынашивания беременности, вопрос изучения влияния производственных химических факторов на состояние иммунной и гормональной систем трудящейся женщины становится весьма актуальным.

Цель исследования — оценить особенности иммунного и гормонального статуса женщин с лейомиомой матки подверженных хроническому воздействию ароматическими углеводородами на производстве.

Материалы и методы. Обследованы 110 работниц нефтеперерабатывающей и нефтехимической отраслей промышленности фертильного возраста. Группу наблюдения составили 79 женщин ($36,8 \pm 0,7$ года) с диагнозом лейомиома матки, группу сравнения составили 31 условно здоровая женщина ($33,7 \pm 1,0$ года). Выполнен химико-аналитический анализ биосред на содержание ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол) методом газовой хроматографии; иммунологический анализ включал изучение показателей CD-клеточной регуляции ($CD3^+CD16^+CD56^+$) методом проточной цитометрии; определение уровня стимулятора апоптоза клеток (АФП), маркера нейрогуморальной регуляции (серотонин), маркеры функции щитовидной железы (ТТГ, Т4), стероидные гормоны (пролактин, эстрадиол, кортизол) методом ИФА. Статистический анализ произведен в программе Statistica 10.0.

Результаты. В биосредах пациенток выявлено присутствие ароматических углеводородов (бензол, толуол, этилбензол), которые в норме должны отсутствовать, при этом уровень этилбензола в моче в группе наблюдения значимо превышал уровень группы сравнения (в 6,3 раза) ($p < 0,05$). Для группы наблюдения отмечается присутствие толуола в моче и незначимое превышение бензола в крови в 2,7 раза относительно группы сравнения. В группе женщин с патологией репродуктивной системы (лейомиома) относительно условно здоровых женщин, отмечается: значимое снижение уровня Т4 (на 14%, $p < 0,05$) и сывороточного серотонина (в 1,7 раза, $p < 0,05$); не значимо снижен уровень экспрессии НК-клеток (в 1,3 раза), эстрадиола (в 1,4 раза) и пролактина (на 9%); не значимо увеличился уровень экспрессии АФП (на 1,6 раза) и кортизола (на 1,2 раза).

Заключение. Хроническая производственная экспозиция ароматическими углеводородами крови ведет к увеличению экспрессии АФП — стимулятора апоптоза клеток, который угнетает активность НК-лимфоцитов (основной контроллер онкогенных вирусных инфекций), ароматические углеводороды могут служить донором CH_3 метильной группы (толуол) переводя эстрогены в тестостерон. При воздействии высоких концентраций угнетается экспрессия серотонина и контроллинга эстрогеновой регуляции, что одновременно с условиями недостаточного противовирусного иммунитета ($CD3^+CD16^+CD56^+$) формирует пролиферативный ответ в виде образования лейомиомы матки, что в условиях бензол-ассоциированной маскулинизации может привести к бесплодию.

Ключевые слова: ароматические углеводороды; лейомиома матки; НК-лимфоциты; тироксин свободный гормон; альфа-фетопротейн; серотонин

Для цитирования: Казакова О.А., Долгих О.В. Особенности иммунного и гормонального статуса у женщин с лейомиомой матки в условиях производственной экспозиции ароматическими углеводородами. *Мед. труда и пром. экол.* 2020; 60(11): 785–787. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-785-787>

Для корреспонденции: Казакова Ольга Алексеевна, мл. науч. сотр. отдела иммунобиологических методов диагностики ФБУН «Федеральный научный центр медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения». E-mail: chakina2011@yandex.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Дата поступления: 27.08.2020 / Дата принятия к печати: 19.10.2020 / Дата публикации: 03.12.2020

Olga A. Kazakova, Oleg V. Dolgikh

Features of the immune and hormonal status of women with uterine leiomyoma under industrial exposure to aromatic hydrocarbons

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, 82, Monastyrskaya str., Perm, Russia, 614045

Introduction. Due to the increase in the last decade in the incidence of female reproductive system pathology, with the subsequent development of miscarriage, the issue of studying the influence of industrial chemical factors on the state of the immune and hormonal systems of working women becomes very relevant.

The aim of study was to assess the features of the immune and hormonal status of women with uterine leiomyoma exposed to chronic exposure to aromatic hydrocarbons in the workplace.

Materials and methods. 110 fertile female workers of the oil refining and petrochemical industries were examined. The observation group consisted of 79 women (36.8 ± 0.7 years) with a diagnosis of uterine leiomyoma, the comparison group consisted of 31 conditionally healthy women (33.7 ± 1.0 years). Chemical and analytical analysis of the biological media for the content of aromatic hydrocarbons (benzene, toluene, ethylbenzene) was performed by gas chromatography. The immunological analysis included CD-cell regulation indicators ($CD3^+CD16^+CD56^+$) study by flow cytometry, cell apoptosis (AFP) stimulator values determination, as well as the study of the neurohumoral regulation (serotonin) marker, thyroid function (TSH, T4) markers, and steroid hormones (prolactin, estradiol, cortisol) by ELISA. Statistical analysis was carried out using the Statistica 10.0 software package.

Results. Aromatic hydrocarbons (benzene, toluene, ethylbenzene) were found in biological media of patients, which normally should be absent, and the ethylbenzene level in the urine in the observation group was significantly more than in comparison group (6.3 times) ($p < 0.05$). For the observation group, there is a toluene presence in the urine and a slight excess of benzene in the blood by 2.7 times compared to the comparison group. In the group of females with the reproductive system pathology (leiomyoma), there is a significant decrease in T4 (14%, $p < 0.05$) and serum serotonin (1.7 times, $p < 0.05$); not significant reduction of the NK-cells expression level (1.3 times), estradiol (x1,x4) and prolactin (9%); not significant increase of the AFP expression level (3.0-fold) and cortisol (by 1.2 times) relative to healthy women.

Conclusions. Chronic industrial exposure of blood with aromatic hydrocarbons leads to an increase in the expression of AFP—a stimulator of cell apoptosis, which inhibits the activity of NK-lymphocytes (the main controller of oncogenic viral infections). Aromatic hydrocarbons can serve as a donor of the CH_3 methyl group (toluene) converting estrogens into testosterone. When exposed to high concentrations of aromatic hydrocarbons, serotonin expression and controlling estrogen regulation are suppressed, which simultaneously with insufficient antiviral immunity ($\text{CD3}^+ \text{CD16}^+ \text{CD56}^+$) forms a proliferative response in the form of uterine leiomyoma formation, and can lead to infertility under the conditions of benzene-associated masculinization.

Keywords: aromatic hydrocarbons; uterine leiomyoma; NK-lymphocytes; thyroxine free hormone; alpha-fetoprotein; serotonin

For citation: Kazakova O.A., Dolgikh O.V. Features of the immune and hormonal status of women with uterine leiomyoma under industrial exposure to aromatic hydrocarbons. *Med. truda i prom. ekol.* 2020; 60(11): 785–787. <https://doi.org/10.31089/1026-9428-2020-60-11-785-787>

For correspondence: Olga A. Kazakova, junior researcher of Department of immunobiological diagnostic methods of the Federal Research Center for Medical and Preventive Technologies of Public Health Risk Management. E-mail: chakina2011@yandex.ru

Information about authors: Kazakova O.A. <https://orcid.org/0000-0002-0114-3930>

Dolgikh O.V. <https://orcid.org/0000-0003-4860-3145>

Funding. The study had no funding.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Received: 27.08.2020 / Accepted: 19.10.2020 / Published: 03.12.2020

Введение. Ароматические углеводороды (АУ) являются одними из наиболее распространенных загрязняющих веществ в составе сбросов и выбросов предприятий нефтеперерабатывающей и нефтехимической отраслей промышленности.

Ароматические углеводороды относятся к гормоноподобным ксенобиотикам, способным нарушать нормальную работу организма женщины, через изменение уровня эндогенных стероидных гормонов, мимикрируя под действие эстрогенового рецептора по типу активированного лигандом транскрипционного фактора, в результате чего запускается каскад реакций в системе гипоталамус-гипофиз-яичники. АУ имеют высокую повреждающую способность при длительном поступлении в организм на уровнях, не превышающих установленные гигиенические нормативы [1].

Последние исследования сообщают об обеспокоенности современного научного общества о влиянии гормоноподобных ксенобиотиков на женскую репродуктивную систему и снижении женской фертильности за последнее десятилетие. Данный факт связан с большой распространенностью патологий репродуктивной сферы, приводящих к невынашиванию беременности [2].

Лейомиома — гормонозависимая доброкачественная опухоль матки, которая отмечается у 30–50% женщин репродуктивного возраста и зачастую является причиной бесплодия и невынашивания беременности.

Вопрос изучения влияния ароматических углеводородов на репродуктивную систему женщин, проявляющийся в невынашивании беременности, становится особенно актуальным в условиях повышенной химической нагрузки производственной среды.

Цель исследования — оценить особенности иммунного и гормонального статуса женщин с диагнозом лейомиома матки в условиях производственной экспозиции ароматическими углеводородами.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 110 работниц нефтеперерабатывающей и нефтехимической отраслей промышленности репродуктивного возраста (18–42 года), проживающие на территории Перм-

ского края. Группу наблюдения составили 79 женщин в возрасте $36,8 \pm 0,7$ лет, в анамнезе которых отмечается наличие репродуктивной патологии — лейомиома матки. Группу сравнения составили 31 условно здоровая женщина, без патологии половой системы в возрасте $33,7 \pm 1,01$ года. Группы сопоставимы по возрастному, материальному и этническому статусу.

Проведено химико-аналитическое исследование биосред (кровь, моча), которое включало определение ароматических углеводородов (бензол, этилбензол, толуол) методом газовой хроматографии на приборе «Кристалл 5000».

Выполнено иммунологическое исследование показателей: маркеры клеточной регуляции ($\text{CD3}^+ \text{CD16}^+ \text{CD56}^+$ NK-лимфоциты) методом проточной цитометрии; маркеры щитовидной железы (Т4, ТТГ), стимулятор апоптоза клеток (АФП), маркер нейрогуморальной регуляции (серотонин) методом ИФА на спектрофотометре *BioTek ELx808*; стероидные гормоны (кортизол, пролактин, эстрадиол) определялись ИФА методом на приборе *Infinite F50 Tecan*.

Статистический анализ данных осуществлялся в программе *Statistica 10.0 (StatSoft)*. Оценивались следующие показатели: \bar{X} — среднее, SD — стандартное отклонение, W — нормальность распределения Шапиро–Уилка, t Стьюдента, U — Манна–Уитни, p — уровень значимости. Результаты значимы при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В результате химико-аналитического исследования биосред на содержание ароматических углеводородов, установлено: наличие в крови и моче пациенток таких веществ как бензол (2 класс опасности — канцероген), толуол (2 класс опасности), этилбензол (4 класс опасности).

В группе наблюдения отмечается не значимое превышение уровня бензола в крови относительно группы сравнения в 2,7 раза ($0,0027 \pm 0,0013$ против $0,0010 \pm 0,0004$ мкг/см³), незначимое превышение по уровню этилбензола в крови в 3,5 раза ($0,0007 \pm 0,0004$ против $0,0002 \pm 0,0001$ мкг/см³), и значимое превышение этилбензола в моче в 6,3 раза ($0,0878 \pm 0,0304$ против $0,0140 \pm 0,0100$ мкг/см³). Также отмечается наличие толу-

ола в моче в группе наблюдения ($0,0023 \pm 0,0013$ мкг/см³), тогда как в группе сравнения этот показатель отсутствует.

По результатам иммунологического исследования крови пациенток установлено: показатели клеточной дифференцировки NK-лимфоциты CD3⁺CD16⁺CD56⁺ абсолютные и относительные, имеют не значимое снижение в группе наблюдения ($0,158 \pm 0,075 \cdot 10^9$ /л — абсолютные; $7,750 \pm 4,185$ %-относительные) относительно группы сравнения ($0,206 \pm 0,047 \cdot 10^9$ /л; $10,000 \pm 1,998$ %) в 1,3 раза в пределах границы нормы. По уровню маркеров щитовидной железы, отмечается значимое снижение в группе наблюдения относительно группы сравнения показателя тироксин свободного гормона Т4 ($14,279 \pm 0,848$ пмоль/л против $16,301 \pm 1,430$ пмоль/л) на 14% по критерию U — Манна–Уитни ($p < 0,05$). В исследуемых группах отмечается обнаружение альфа-фетопротеинового (АФП) онкомаркера и стимулятора апоптоза клеток, при этом для группы наблюдения с диагнозом лейомиома, относительно группы сравнения, уровень маркера не значимо выше в 1,6 раза ($1,139 \pm 0,583$ нг/см³ против $0,718 \pm 0,875$ нг/см³). Исследование уровня экспрессии стероидных гормонов выявило незначимое снижение в группе наблюдения относительно группы сравнения в уровне экспрессии эстрадиола в 1,4 раза ($97,300 \pm 13,977$ пг/см³ против $138,22 \pm 65,064$ пг/см³), пролактина на 9% ($338,100 \pm 255,058$ мМЕ/см³ против $367,224 \pm 140,841$ мМЕ/см³), а также увеличение экспрессии гормона стресса кортизола на 1,2 раза ($410,137 \pm 219,744$ нмоль/см³ против $340,095 \pm 82,383$ нмоль/см³). Уровень сывороточного серотонина был значимо снижен в группе наблюдения относительно группы сравнения в 1,7 раза по t-критерию Стьюдента ($122,000 \pm 33,181$ нг/мл против

$212,978 \pm 90,985$ нг/мл; $p < 0,05$). Все показатели изменялись в пределах границы нормы.

Заключение. Таким образом, у работниц нефтеперерабатывающей и нефтехимической отраслей промышленности, установлено наличие хронической контаминации крови ароматическими углеводородами (канцерогенами), в результате чего происходит увеличение уровня экспрессии стимулятора апоптоза клеток — АФП, который подавляет активность NK-лимфоцитов, при этом в группе женщин с лейомиомой матки, отмечается угнетение NK-лимфоцитов, которые являются основным противовирусным клеточным контроллером (в том числе вируса Эбштейн-Барр и папилломы человека — онкогенов). Ароматические углеводороды являются донаторами метильной группы, эстрогены, приобретая СН₃ группу преобразуются в тестостерон, в результате чего нарушается баланс стероидных гормонов, а также угнетается выработка гормонов тиреоцитами. При остром эффекте ароматических углеводородов происходит угнетение антистрессовой серотониновой регуляции, и в данной работе — это достоверно сниженный уровень серотонина для женщин с патологией репродуктивной системы (лейомиома). Снижение уровня сывороточного серотонина ведет к бесплодию через стимуляцию системы тестостерон-эстрогены.

В результате, в сформировавшихся условиях угнетения клеточного иммунитета и гормонального дисбаланса сопровождающегося нарушением нейрогуморальной регуляции при воздействии производственных канцерогенов (ароматических углеводородов), формируется пролиферативный ответ в виде образования лейомиомы матки, что в условиях бензол-ассоциированной маскулинизации может привести к бесплодию.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Зайцева Н.В., Землянова М.А., Тарантин А.В. Нарушения белкового состава крови человека в условиях воздействия ароматических углеводородов. *Экология человека*. 2013; 7: 15–26.
2. Червов О.В., Артымук Н.В., Данилова Л.Н. Гормоноподобные ксенобиотики и гинекологические проблемы. Обзор литературы. *Мать и дитя в Кузбассе*. 2018; 19(2): 20–6.

REFERENCES

1. Zaytseva N.V., Zemlyanova M.A., Tarantin A.V. Human protein blood count disorders under impact of aromatic hydrocarbons. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 7: 15–26 (in Russian).
2. Chervov O.V., Artyuk N.V., Danilova L.N. Hormone-Like xenobiotics and gynecological problems. Literature review. *Mat' i ditya v Kuzbasse*. 2018; 19(2): 20–6 (in Russian).