

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

УДК: 618.1:57.033:612.014.046:57.118

ПОТЕНЦІЙНА РОЛЬ ЕКОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ У ВИНИКНЕННІ ГІНЕКОЛОГІЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ

С.В. Гуньков

ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І.Медведя МОЗ України», м. Київ, Україна

РЕЗЮМЕ. Мета роботи. Вивчення поширеності захворювань репродуктивної системи у жінок, які мешкають поблизу сміттєспалювального заводу, та можливої причетності викидів марганцю та нікелю до виникнення гінекологічної патології. **Матеріали та методи.** Проведено аналіз статистичних показників поширеності гінекологічної патології у жінок старше 18 років. Ці показники захворювань розраховувалися на 10 тис. населення. Попередні дослідження показали високий рівень експонування населення марганцем та нікелем. Дослідження проведено серед населення, що мешкає у двокілометровій зоні навколо сміттєспалювального заводу (1 група) та в екологічно чистому районі (2 група) м. Києва. Перша група включала 89 747 жінок, друга група – 29 492 жінок. Порівняння двох груп відбувалось за допомогою визначення рівня статистичної значущості відмінностей для двох відносних величин на програмному забезпеченні Statistica 8.0.

Результати. Дослідження показали, що в 1-й групі порівняно з 2-ю групою частіше зустрічається: лейоміома матки (на 80,32 %, $p = 0,0000$), ендометріоз (на 17,31 %, $p = 0,027$), гіперплазія ендометрія (на 67,46 %, $p = 0,001$), дисплазія шийки матки (на 93,46 %, $p = 0,0000$), патологія менопаузи (на 123,63 %, $p = 0,0000$), доброякісні захворювання молочної залози (на 371,20 %, $p = 0,0000$). Приблизно однакові показники поширеності поліпів, раку шийки матки, порушень менструального циклу. Обговорюються можливі патогенетичні механізми, пов'язані з підвищеним рівнем експонування марганцем та нікелем у виникненні гінекологічної патології.

Висновки. Серед населення, яке мешкає поблизу сміттєспалювального заводу, значно частіше зустрічається патологія репродуктивної системи у жінок. Підвищений рівень експонування марганцем і нікелем може бути причиною виникнення цієї патології у жінок.

Ключові слова: гінекологічна патологія, поширеність, екологія, марганець, нікель.

Екологічне середовище відіграє велику роль у формуванні здоров'я населення. Репродуктивна система жінок є особливо уразливою до факторів зовнішнього середовища. У попередніх дослідженнях ми вивчали поширення захворювань репродуктивної системи жінок залежно від місця проживання. Одержані нами результати показали, що структура даної патології жінок може залежати від відстані проживання до сміттєспалювального заводу [1]. При спалюванні сміття в повітря виділяється велика кількість органічних та неорганічних речовин. За високих температур значна частина органічних речовин розпадається. Metали утворюють сполуки, які викидаються в повітря.

У подальших дослідженнях у жінок з полікістозом яєчників (ПКЯ), які мешкають в м. Києві, ми виявили підвищені концентрації марганцю та нікелю в сироватці крові [2]. У зв'язку з цим виникло питання про можливу причетність підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем до виникнення інших захворювань репродуктивної системи.

Експонування марганцем та нікелем може відбуватись в основному аліментарним шляхом та за рахунок вдихання забрудненого повітря. Сміттєспалювальні заводи відносяться до джерел забруднення навколишнього середовища марганцем та нікелем [3, 4]. Доведено, що 12 % антропогенного забруднення нікелем пов'язане з муніципальним спалюванням сміттям [3]. На нашу думку, ці мікроелементи можуть спричиняти виникнення не тільки полікістозу яєчників, але й інших захворювань репродуктивної системи.

Мета роботи. Вивчення поширеності захворювань репродуктивної системи у жінок, які мешкають поблизу сміттєспалювального заводу, та можливої причетності викидів марганцю та нікелю до виникнення гінекологічної патології.

Матеріали та методи

Одним з потужних джерел забруднення довкілля у великих містах, в тому числі і в м. Києві, є сміттєспалювальні заводи (ССЗ). Для вивчення показників поширеності захворювань репродуктивної системи було

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

вибрано двокілометрову зону навколо ССЗ (І група). В якості зони порівняння було вибрано масив Виноградар, який розташований на відстані 20 км від ССЗ, поблизу курортної зони, де відсутні потужні підприємства – забруднювачі повітря (ІІ група).

Статистичну інформацію одержували в центрах медичної статистики ЦРП Дарницького району (1 група) та поліклініки № 2 Подільського району (2 група). На момент дослідження перша група включала 89 747 жінок старше 18 років, друга група – 29 492 жінок.

Показники поширеності захворювань (ПЗ) розраховувалися на 10 тис. населення. Порівняння двох груп проводилось за допомогою визначення рівня статистичної значущості відмінностей для двох відносних величин (р) на програмному забезпеченні Statistica 8.0.

Результати та їх обговорення

В умовах великого міста існує безліч джерел експонування різноманітними речовинами. До них відносять промислові підприємства, теплоелектростанції, транспорт тощо. Крім того, існують шкідливі виробництва, де люди контактують з токсичними речовинами. Не виключено, що в статистичні дані потрапили люди, які професійно контактують з токсичними речовинами. Але відсоток цих працівників порівняно з представленою нами статистичною вибіркою досить невеликий, крім того, існують гігієнічні вимоги щодо роботи працівників на шкідливих виробництвах, які мінімізують ризик виникнення захворювань, пов'язаних з виробництвом.

Оскільки більше часу людина проводить там, де мешкає, тому оцінка стану здоров'я популяції населення переважно проводиться за місцем проживання.

Проведені дослідження показали, що у жінок, які мешкають поблизу сміттєспалювального заводу, значно частіше порівняно з 2 групою (контрольною) зустрічається: лейоміома матки (на 80,32 %), ендометріоз (на 17,31 %), гіперплазія ендометрія (на 67,46 %), дисплазія шийки матки (на 93,46 %), патологія менопаузи (на 123,63%), доброякісні захворювання молочної залози (на 371,20 %) (див. табл.). В обох групах спостерігались приблизно однакові показники поширеності поліпів, раку шийки матки, порушень менструального циклу.

В умовах великого міста досить важко виділити конкретний фактор, який може провокувати збільшення частоти репродуктивної системи. У попередніх дослідженнях нами були виявлені високі показники марганцю та нікелю у жінок з ПКЯ [2]. Провівши аналіз даних літератури, ми дійшли висновку, що населення України зазнає підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем [5, 6]. Це означає, що принаймні частина вказаних вище захворювань може бути пов'язана з високим рівнем експонування зазначеними елементами. Тому ми спробуємо розглянути можливі механізми впливу підвищеного рівня експонування марганцем та нікелем на виникнення патології репродуктивної системи. Як відомо, марганець відноситься до ендокринних дисрапторів [7]. Доведено, що він порушує функцію дофамінергічної системи за рахунок дегенеративних змін у нейронах, які синтезують дофамін [8], що пригнічує секрецію пролактину. Внаслідок цього спостерігається підвищення секреції пролактину. Гіперпролактинемія є підґрунтям для виникнення багатьох захворювань репродуктивної системи жінок. Ефекти марганцю поширюються і на зміни ГАМК-ергічної системи [9]. Зазначені медіаторні системи відіграють велику роль у регуляції секреції гонадотропінів. Порушення їхньої функції супроводжується дисфункцією гіпофіза.

Нікель також здатний порушувати функцію гонадотропної системи. Показано, що він може утворювати комплекс з гонадоліберином, який значно активніше стимулює секрецію фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів, ніж природний гонадоліберін [10]. Крім того, нікель також викликає дегенеративні зміни в гранульозі клітин яєчників, що призводить до порушення процесів стероїдогенезу. В експериментальних дослідженнях було показано, що наночастинки нікелю здатні викликати порушення кровообігу в яєчниках, лейкоцитарну інфільтрацію та запалення яєчників [11].

Як марганець, так і нікель у високих концентраціях провокують виникнення оксидативного стресу в організмі. За даними ВООЗ, лейоміома матки, ендометріоз, патологія ендометрія, молочної залози, менопаузи та ендокринної системи можуть

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ
КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

Таблиця

Показники поширеності захворювань (ППЗ) репродуктивної системи жінок у м. Києві

Нозологія	1 група 89 747 жінок		2 група 29 492 жінок		p*
	Кількість випадків	ППЗ на 10 тис. населення	Кількість випадків	ППЗ на 10 тис. населення	
Лейоміома матки	1959	218,28	357	121,05	0,0000
Ендометріоз	243	27,08	53	17,97	0,027
Гіперплазія ендометрія	321	35,77	63	21,36	0,001
Рак шийки матки	148	219,9	61	212,8	0,5254
Дисплазія шийки матки	624	69,53	106	35,94	0,0000
Поліпи	187	20,84	59	20,00	0,7985
Порушення менструального циклу	956	106,52	354	120,03	0,1582
Патологія менопаузи	1150	128,14	169	57,30	0,0000
Доброякісні захворювання молочної залози	4072	453,72	284	96,29	0,0000

Примітки: * – рівень статистичної значущості відмінностей для двох відносних величин, ППЗ – показник поширеності захворювань на 10 тис. населення.

бути пов'язані із впливом ендокринних дизрапторів [7]. Наше припущення щодо причетності марганцю до виникнення гінекологічної патології підтверджується, адже у жінок з лейоміомою матки виявлено підвищені рівні марганцю та інших важких металів [12].

Підвищені показники пролактину, викликані марганцем, можуть бути одним з факторів, що стимулюють проліферативні процеси в організмі. Пролактин може впливати на тканини, при цьому виявляючи властивості цитокіну завдяки участі в механізмах пара- та аутокринної регуляції. Пролактин розглядають як фактор генезу пухлин і припускають, що саме він відіграє не останню роль у патогенезі лейоміоми матки [13]. Активно обговорюється

питання ролі пролактину в патогенезі ендометріозу, гіперплазії ендометрія [14] тощо. Він бере участь у формуванні, а також у процесах регуляції функції грудної залози. З підвищеним рівнем пролактину пов'язують виникнення дисгормональних, доброякісних і злоякісних новоутворень грудної залози [15].

Токсичність марганцю може проявлятися і реалізовуватися через інші механізми. Наприклад, за участю фактора, що індуктується гіпоксією (HIF) та фактора росту ендотелію судин (VEGF), запального процесу та через індукцію апоптозу [9]. VEGF відноситься до ангіогенних пептидів і стимулює проліферативні процеси в пухлинах. Припускають, що VEGF бере участь у патогенезі таких захворювань як лейоміо-

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

ма матки, гіперплазія ендометрія, ендометріоз, поліпи ендометрія, захворювання молочної залози, дисплазія шийки матки [16, 17, 18, 19, 20].

Як відомо, в організмі жінки естрогени стимулюють проліферативні процеси. Нікель відноситься до металоестрогенів. У тканинах він зв'язується з рецепторами естрогенів та імітує ефекти цих гормонів. Дослідження останніх років довели причетність нікелю до захворювань грудної залози. Крім того, не виключено, що підвищений рівень експонування нікелем може відігравати певну роль у виникненні ендометріозу [21].

Таким чином, наведені нами статистичні данні вказують, що частота поширеності патології репродуктивної системи може залежати від екологічної ситуації в регіоні. Підвищений рівень експонування марганцем та нікелем має патогенетичні основи для порушення гормонального гомеостазу

в організмі, виникнення оксидативного стресу, запальних процесів та стимуляції процесів апоптозу. На фоні цих змін може відбуватися активізація проліферативних перетворень, які можуть бути причиною виникнення гіперпластичних процесів в органах репродуктивної системи. Всі ці дані свідчать: підвищений рівень експонування марганцем і нікелем може служити фактором, або ко-фактором виникнення захворювань репродуктивної системи.

Висновки

1. Серед населення, яке мешкає поблизу сміттєспалювального заводу, значно частіше зустрічається патологія репродуктивної системи у жінок.

2. Підвищений рівень експонування марганцем і нікелем може бути причиною частішого виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Проданчук Н.Г.* Роль органохлоринів в формуванні патології молочної залози / Н.Г. Проданчук, Р.А. Моисеєнко, С.В. Гуньков. // *Современные проблемы токсикологии: научно-практический журнал.* – 2010. – №1. – С. 7–16.
2. Дослідження балансу есенціальних макро- та мікроелементів у жінок з полікістозом яєчників / С.В. Гуньков, Т.Ф. Татарчук, В.О. Вихор [та ін.] // *Сучасні проблеми токсикології харчової та хімічної безпеки.* – 2015. – №1. – С.51–53.
3. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2005. Toxicological profile for nickel. Atlanta, Georgia: [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp15.pdf> [accessed 18 July 2018].
4. ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry). 2012. Toxicological Profile for Manganese. U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service. September, 2012. : [Електрон. ресурс]. – Режим доступу: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp151.pdf>
5. Вивчення рівня експонування населення України нікелем / С.В. Гуньков, О.О. Макаров, В.О. Вихор, С.В. Бабич // *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки.* – 2016. – № 2. – С. 62–65.
6. *Гуньков С.В.* Дослідження рівня експонування населення України марганцем / С.В. Гуньков, О.О. Макаров // *Клінічна та експериментальна патологія.* – 2016. – Т. 15. – № 1. – С. 47–50.
7. Possible developmental early effects of endocrine disrupters on child health. – Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012. – 83 p.
8. p73 gene in dopaminergic neurons is highly susceptible to manganese neurotoxicity/ D.S. Kim, H. Jin, V. Anantharam, R Gordon [et al.] // *Neurotoxicology.* – 2017. – №59. – P. 231–239.
9. *Costa L.G.* Manganese in Health and Disease / L.G.Costa, M. Aschner; Royal Society of Chemistry – 2015. – 654 p. <http://dx.doi.org/10.1039/9781782622383>
10. Reproductive toxicology of nickel – review/ Z. Forgacs, P. Massányi, N. Lukac [et al.] // *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* – 2012. – № 9. – P.1249–1260. doi: 10.1080/10934529.2012.672114
11. Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats / L.Kong, M. Tang, T. Zhang [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2014. – V.15, № 11. – P. 21253–21269.
12. Increased trace metals in blood and urine are associated with uterine leiomyomata/ E. Johnstone, J. Dorais, P. Parsons [et al.] // *Fertility and Sterility.* – 2013. – №3. – P. S422–S423. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.07.601>
13. *Косей Н.В.* Гиперпролактинемия в механизме развития лейомиомы матки / Н.В. Косей, Л.А. Васильченко, В.А. Джупин // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2013. – №5. – С. 99 – 112.
14. *Татарчук Т.Ф.* Роль гиперпролактинемии в патогенезе гиперплазии эндометрия. Нужна ли коррекция? / Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тутченко, О.А. Ефименко. – *Здоровье женщины.* – 2013. – №9. – С.30–35.
15. *Татарчук Т.Ф.* Гиперпролактинемия как причина доброкачественных заболеваний молочной железы / Т.Ф. Татарчук, О.А. Ефименко // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* – 2015. – № 5. – С. 2–7.
16. *Tal R.* The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy/ R. Tal, J.H. Segars // *Hum. Reprod. Update.* – 2014. – № 2. – С. 194–216. doi: 10.1093/humupd/dmt042. Epub 2013 Sep 29.
17. *Lu Y.* Study on the validity of serum VEGF-A for diagnosis of endometriosis/ Y. Lu, X. Yi, L.Chen // *Am. J. Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2017. – № 1. – P.20–25. www.ajceog.us/ISSN:23301899/AJCEOG0030027

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІНІЧНА ТОКСИКОЛОГІЯ

18. Enhanced expression of vascular endothelial growth factor and increased microvascular density in women with endometrial hyperplasia: a possible relationship with uterine natural killer cells/A.K. Elfayomy, S.M. Almasry, G.M. Attia, [et al.] //Rom. J. Morphol. Embryol. – 2015. – № 56 (2 Suppl). – P.725–734.
19. Erinanc H. Increased expression of nestin and VEGF in endometrial polyps: an immunohistochemical study/ H.Erinanc, E.Toprak // Int. J. Clin. Exp. Pathol. – 2016. – № 7. – P. 7458–7463. www.ijcep.com /ISSN:1936-2625/IJCEP0028990
20. VEGFR-2 expression in malignant tumours of the canine mammary gland: a prospective survival study/ A.Santos, C. Lopes, F.Gärtner [et al.] //Vet. Comp. Oncol. – 2016. – № 3. – e83-92. doi: 10.1111/vco.12107. Epub 2014 Jun 27.
21. The role of cadmium and nickel in estrogen receptor signaling and breast cancer: Metalloestrogens or not?/Aquino, N.B.; Sevigny, M.B.; Sabangan, J. [et al.] // J. Environ. Sci. Health Part C. – 2012. – № 30. – P. 189–224.

ПОТЕНЦІАЛЬНА РОЛЬ ЕКОЛОГІЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

С.В. Гуньков

ГП «Научный центр превентивной токсикологии, пищевой и химической безопасности
имени академика Л. И. Медведя МЗ Украины», г. Киев, Украина

РЕЗЮМЕ. Цель работы. Изучение распространенности заболеваний репродуктивной системы у женщин, проживающих вблизи мусоросжигательного завода и возможной причастности выбросов марганца и никеля к возникновению гинекологической патологии.

Материалы и методы. Проведен анализ статистических показателей распространенности гинекологической патологии у женщин старше 18 лет. Показатели распространенности заболеваний рассчитывались на 10 тыс. населения. Предыдущие исследования показали высокий уровень экспонирования населения марганцем и никелем. Исследование проведено среди населения, проживающего в двухкилометровой зоне вокруг мусоросжигательного завода (1 группа) и в экологически чистом районе (2 группа) г. Киева. Первая группа включала 89 747 женщин, вторая – 29 492 женщины. Сравнение двух групп проводилось с помощью определения уровня статистической значимости различий для двух относительных величин на программном обеспечении Statistica 8.0.

Результаты. Исследования показали, что в 1-й группе по сравнению со 2-й группой значительно чаще встречается: лейомиома матки (на 80,32 %, $p = 0,0000$), эндометриоз (на 17,31 %, $p = 0,027$), гиперплазия эндометрия (на 67,46 %, $p = 0,001$), дисплазия шейки матки (на 93,46 %, $p = 0,0000$), патология менопаузы (на 123,63 %, $p = 0,0000$), доброкачественные заболевания молочной железы (на 371,20 %, $p = 0,0000$). Примерно одинаковые показатели распространенности полипов, рака шейки матки, нарушений менструального цикла. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы, связанные с повышенным уровнем экспонирования марганцем и никелем в возникновении гинекологической патологии.

Выводы. Среди населения, проживающего вблизи мусоросжигательного завода, значительно чаще встречается патология репродуктивной системы у женщин. Повышенный уровень экспонирования марганцем и никелем может быть причиной возникновения заболеваний репродуктивной системы у женщин.

Ключевые слова: гинекологическая патология, распространенность, экология, марганец, никель.

POTENTIAL ROLE OF ECOLOGICAL FACTORS IN THE OCCURRENCE OF GYNAECOLOGICAL DISEASE

S. Gunkov

«L.I. Medved's Research Center of Preventive Toxicology, Food and Chemical Safety,
Ministry of Health, Ukraine (State Enterprise)», Kyiv, Ukraine

ABSTRACT. Objective of the study. Evaluation of prevalence of reproductive system problems in women living in the vicinity of a waste incineration plant and the possible involvement of manganese and nickel emissions in the occurrence of gynaecological disease.

Materials and Methods. The author has reviewed statistical indicators of the prevalence of gynaecological disease in women over 18 years of age. These indicators of disease were estimated per 10,000 of the population. Prior studies have shown high levels of exposure of the population to manganese and nickel. The study was conducted among the residents of a 2-kilometre zone around a waste incineration plant (Group 1) and the residents of an environmentally pristine area (Group 2) in Kyiv. The first group enrolled 89,747 women and the second group enrolled 29,492 women. The comparison across the two groups was performed by assessment of the statistical significance of the differences for two relative quantities using Statistica 8.0 software.

Results. The findings of the study have shown that compared to Group 2, patients of Group 1 were more frequently found to have the following: uterine leiomyoma (by 80.32 %, $p = 0.0000$), endometriosis (by 17.31 %, $p = 0.027$), endometrial hyperplasia (by 67.46 %, $p = 0.001$), cervical dysplasia (by 93.46 %, $p = 0.0000$), abnormal menopause (by 123.63 %, $p = 0.0000$), benign lesions of the mammary gland (by 371.20 %, $p = 0.0000$). There were approximately identical levels of prevalence of polyps, cervical cancer and menstrual disorders. The article discusses possible pathogenetic mechanisms associated with the role of increased exposure to manganese and nickel in the occurrence of gynaecological disease.

Key Words: gynecological pathology, prevalence, ecology, manganese, nickel.

Надійшла до редакції 11.04.2019 р.