

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2018

УДК 613.632:618.17

Лешкова И.В., Власова Е.М., Белицкая В.Э.

**ИЗУЧЕНИЕ СОСТОЯНИЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН  
В УСЛОВИЯХ ПРОИЗВОДСТВЕННОЙ ЭКСПОЗИЦИИ АКРИЛОНИТРИЛА**

ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь

На рабочих местах в группе наблюдения условия труда характеризуются сочетанным воздействием производственного шума и химического фактора (на 13,4% рабочих мест класс условий труда 3.1, на 63,3% рабочих мест класс условий труда 3.2). В группе сравнения условия труда характеризуются воздействием электромагнитного излучения от персонального компьютера, класс условий труда соответствует допустимому 2-му классу. Проведённое исследование показало, что в условиях производственной экспозиции акрилонитрила в концентрации  $0,01 \pm 0,003 \text{ мг/м}^3$  (ПДК  $0,5 \text{ мг/м}^3$ ) условия труда не обеспечивают безопасность репродуктивному здоровью работниц. Анализ результатов исследований показал, что у работниц отмечаются менструальная дисфункция (чаще проявлялись нарушения менструального цикла в виде гипомеории и нерегулярного менструального цикла); отсутствие беременности в первые 5 лет семейной жизни; гормональные нарушения, также наблюдается активация воспалительных реакций, повышение иммунной реактивности; специфическая сенсибилизация к акрилонитрилу. У работниц в условиях производственной экспозиции акрилонитрила наблюдается активация аутоиммунных процессов (повышение антител к ТПО, антител к фосфатидилсерину), способствующих снижению иммунологической толерантности (повышение антиспермальных антител), что оказывает влияние на формирование нарушений репродуктивной функции (на оплодотворения и развитие плода на ранних стадиях беременности), высокий риск патологического протекания беременности. Развитие патологических процессов шейки матки, молочной железы также связаны с нарушением иммунологической реактивности и эндокринной регуляции. Установлена очень высокая степень производственной обусловленности дисгормональных нарушений ( $RR = 3,28$ ,  $95\% \text{ CI} = \text{от } 1,22$ ;  $EF = 69,48\%$ ); нарушений менструального цикла ( $RR = 4,63$ ,  $95\% \text{ CI} = 2,4 - 2,7$ ,  $EF = 76,7\%$ ), средняя степень производственной обусловленности патологии беременности ( $RR = 1,9$ ,  $95\% \text{ CI} = 1,1-1,7$ ,  $EF = 47,4\%$ ), патологических процессов шейки матки ( $RR = 1,6$ ,  $95\% \text{ CI} = 1,3 - 1,7$ ,  $EF = 37,5\%$ ), мастопатии ( $RR = 2,2$ ,  $95\% \text{ CI} = 1,9 - 2,7$ ,  $EF = 50\%$ ).

Ключевые слова: акрилонитрил; производственная экспозиция; репродуктивное здоровье.

**Для цитирования:** Лешкова И.В., Власова Е.М., Белицкая В.Э. Изучение состояния репродуктивного здоровья женщин в условиях производственной экспозиции акрилонитрила. *Гигиена и санитария*. 2017; 97(1): 59-64. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-59-64>

**Для корреспонденции:** Лешкова Ирина Владимировна, врач-терапевт ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», 614045, Пермь. E-mail: [danilinairina1983@yandex.ru](mailto:danilinairina1983@yandex.ru)

Leshkova I.V., Vlasova E.M., Belitskaya V.E.

**STUDY OF THE STATE OF REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN IN THE CONDITIONS OF PRODUCTION EXPOSURE TO ACRYLONITRILE**

Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation

At workplaces in the observation group, working conditions are characterized by a combined effect of the industrial noise and a chemical factor (at 13.4% of working places the class of working conditions is 3.1, at 63.3% of workplaces the class of working conditions is 3.2). In the comparison group, working conditions are characterized by the impact of electromagnetic radiation from a personal computer, the class of working conditions corresponds to an allowable 2<sup>nd</sup> class. The executed research showed that under working conditions with an acrylonitrile concentration of  $0.01 \pm 0.003 \text{ mg/m}^3$  (MPC of  $0.5 \text{ mg/m}^3$ ), working conditions do not provide safety for the reproductive health of female workers. An analysis of the results of the studies showed that female workers have menstrual dysfunction (menstrual irregularities in the form of hypomenorrhea, algomenorrhea, and irregular menstrual cycle were more often presented); absence of pregnancy in the first 5 years of the family life; hormonal disorders, there is also an activation of inflammatory responses, an increase in the immune reactivity; specific sensitization to acrylonitrile. Under conditions of production exposure to acrylonitrile, in workers there is observed an activation of autoimmune processes (increase in the level of antibodies to thyroid peroxidase (TPO), antibodies to phosphatidylserine), promoting lowering of immunological tolerance (elevation of antisperm antibodies), which has the impact on the formation of reproductive disorders (on fertilization and fetal development in the early stages of pregnancy), a high risk of abnormal pregnancy. The development of pathological processes of the cervix and breast is also associated with a deterioration of immunological reactivity and endocrine regulation. There was established a very high degree of the occupational conditionality of dysgормональных нарушений ( $RR = 3.28$ ,  $95\% \text{ CI} = 1.22$ ,  $EF = 69.48\%$ ); disorders of the menstrual cycle ( $RR = 4.63$ ,  $95\% \text{ CI} = 2.4-2.7$ ,  $EF = 76.7\%$ ), the average degree of production conditionality of the pregnancy pathology ( $RR = 1.9$ ,  $95\% \text{ CI} = 1, 1-1.7$ ,  $EF = 47.4\%$ ), pathological processes of the cervix ( $RR = 1.6$ ,  $95\% \text{ CI} = 1.3-1.7$ ,  $EF = 37.5\%$ ), mastopathy ( $RR = 2.2$ ,  $95\% \text{ CI} = 1, 9-2.7$ ,  $EF = 50\%$ ).

Key words: acrylonitrile; production exposition; reproductive health.

**For citation:** Leshkova I.V., Vlasova E.M., Belitskaya V.E. Study of the state of reproductive health of women in the conditions of production exposure to acrylonitrile. *Gigiena i Sanitariya (Hygiene and Sanitation, Russian journal)* 2018; 97(1): 59-64. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/0016-9900-2018-97-1-59-64>

**For correspondence:** Irina V. Leshkova, MD, therapist of the Federal Scientific Center for Medical and Preventive Health Risk Management Technologies, Perm, 614015, Russian Federation. E-mail: [danilinairina1983@yandex.ru](mailto:danilinairina1983@yandex.ru)

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Acknowledgement.** The study had no sponsorship.

Received: 15 September 2017

Accepted: 25 December 2017

## Введение

Одним из приоритетных направлений государственной демографической политики в Российской Федерации на период до 2025 г. определено укрепление репродуктивного здоровья населения [1]. Доказано, что вредные факторы производственной среды занимают одну из лидирующих позиций по влиянию на репродуктивное здоровье. Репродуктивные исходы при воздействии вредных факторов клинически могут выражаться различными воспалительными заболеваниями репродуктивных органов, патологией течения беременности и родов, нарушениями развития и здоровья новорожденных и отдалёнными последствиями [2–4]. Воспалительные заболевания органов малого таза – одна из наиболее актуальных проблем современной гинекологии. В структуре гинекологической патологии воспалительные заболевания занимают первое место, и их частота не имеет тенденции к снижению: воспалительные процессы составляют 60–65% гинекологических заболеваний по данным обращаемости в женские консультации и 30% среди больных, направленных на лечение в стационар. Частота острых воспалительных заболеваний среди общего числа больных гинекологического стационара составляет от 1 до 56% [5, 6].

По данным научной литературы, ведущее место у работниц, контактирующих с акрилонитрилом, занимают воспалительные процессы женских половых органов, нарушения менструальной функции, доброкачественные новообразования, осложнения беременности и родов (гестоз II половины беременности, угроза прерывания беременности, преждевременные роды). Среди патологий репродуктивной сферы чаще выявляются болезни органов малого таза воспалительного характера (от 28,1% до 35,6%) [2, 4, 6]. Работницы изучаемого производства подвергаются постоянному ингаляционному воздействию паров акрилонитрила в концентрации  $0,01 \pm 0,003$  мг/м<sup>3</sup>. Пары акрилонитрила при хроническом ингаляционном воздействии обладают канцерогенным действием и вызывают нарушение репродуктивной функции [7].

Цель работы – изучить состояние репродуктивного здоровья женщин в условиях производственной экспозиции акрилонитрила.

## Материал и методы

Группу наблюдения составили 129 женщин, работающих в условиях экспозиции акрилонитрила; средний возраст  $41,21 \pm 2,75$  года, средний стаж работы  $10,45 \pm 3,51$  года. Группу сравнения составила 91 женщина, работающая без экспозиции акрилонитрила; средний возраст  $39,75 \pm 9,43$  года, средний стаж  $9,38 \pm 6,27$  года.

В программу обследования были включены изучение репродуктивного анамнеза; анализ первичной медицинской документации [4]; клиническое обследование; лабораторные исследования (клинический анализ крови; тиреотропный гормон (ТТГ), антитела к тирепероксидазе (ТПО), антитела к фосфатидилсерину, эстрадиол, тестостерон общий, тестостерон свободный, антитела антиспермальные, глобулин, связывающий половые стероиды (ГСПС), фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), гидроксипрогестерон (17- $\alpha$ -ОН-прогестерон), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГА-S) [8], иммунограмма, специфический IgG к акрилонитрилу; цитогенетические методы (микроядерный тест); цитологическое исследование эндо- и эктоцервикса; a/t+полимеразная цепная реакция (ПЦР) на Chlamydia (Chlamidiar pneumonia, trachomatis), вирус папилломы человека (ВПЧ), вирус простого герпеса (ВПГ) для исключения инфекционного генеза нарушения репродуктивной системы. Выполнено определение содержания акрилонитрила в воздухе рабочей зоны, выдыхаемом воздухе и в крови работниц в условиях профессиональной экспозиции и в группе сравнения методом газовой хроматографии [9].

Лабораторная диагностика выполнялась по унифицированным методикам на сертифицированном оборудовании в аккредитованных лабораториях с использованием спектрофотометра ПЭ-5300в, анализаторов биохимического Konelab 20 и иммуноферментного Infinite F50 и стандартных тест-наборов; функциональное обследование: ультразвуковое сканирование щито-

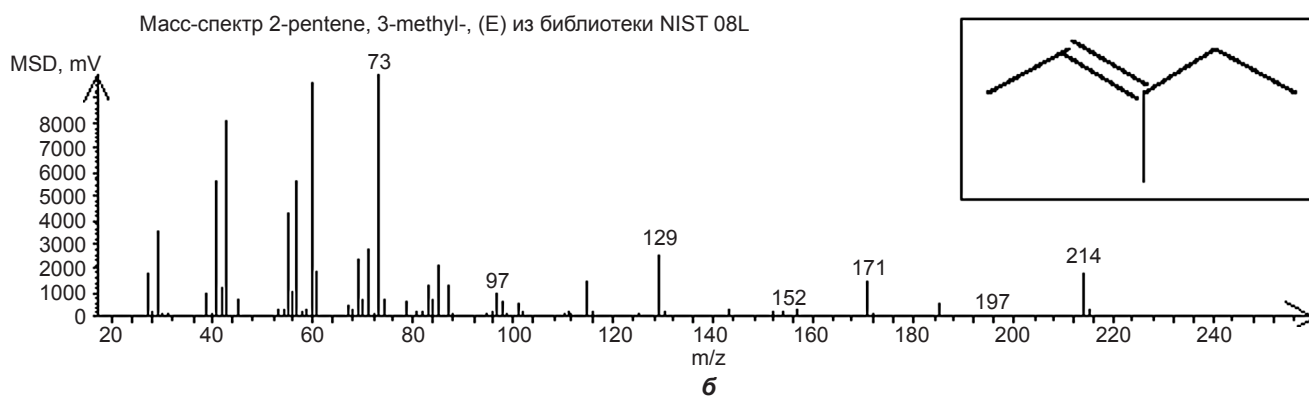
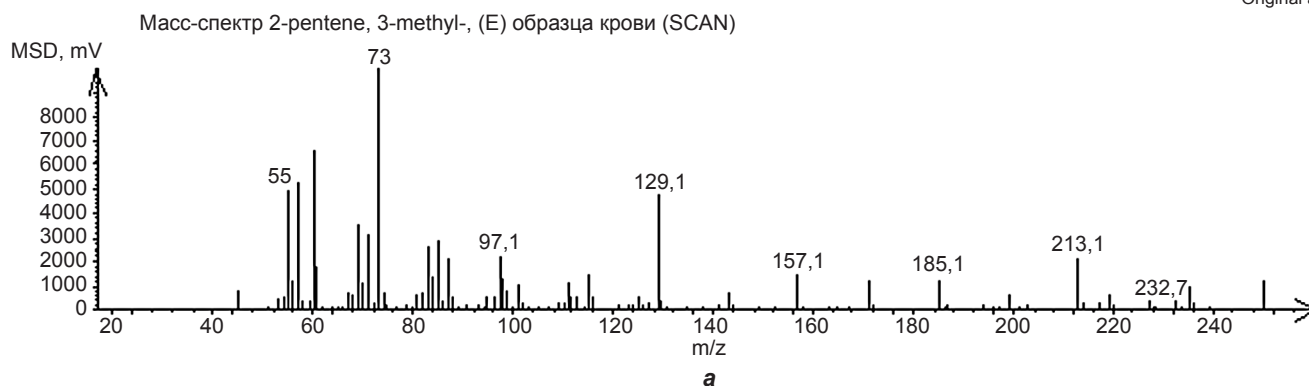
видной железы (положение, размеры, объём, оценка внешних контуров железы, экзогенности ткани и её эхоструктуры) выполнено по стандартной методике на аппарате экспертного класса «Vivid-q» с использованием линейного датчика (4,0–13,0 МГц) [7], ультразвуковое сканирование молочных желёз с использованием линейного датчика (4,0–13,0 МГц), ультразвуковое трансабдоминальное исследование органов малого таза проводилось по стандартной методике на ультразвуковом сканере экспертного класса «Vivid-q» с использованием конвексного датчика (1,8–6,0 МГц). Образцы крови работниц химических предприятий исследованы гибридным методом – газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ/МС). Масс-спектрометрическое детектирование выполнялось в режиме полного сканирования (SCAN), при этом регистрировались масс-спектры, по которым проводилась идентификация химического вещества стандартного образца и компонентов проб крови по совпадению библиотечных и полученных при анализе масс-спектров [10].

Для оценки рисков использованы показатели распространённости репродуктивной патологии по данным государственной медицинской статистической отчётности: «Сведения о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам» (форма 32-здрав.), «Отчёт о числе заболеваний, зарегистрированных у больных, проживающих в районе обслуживания медицинской организации» (форма 12-здрав.), «Сведения о прерывании беременности (в сроки до 28 недель)» (форма 13-здрав.), по профилю токсикантной контаминации биосред по результатам специальных выборочных химико-аналитических исследований в группах риска. В целях оценки профессионального риска здоровья работников по вероятности развития воспалительных заболеваний репродуктивных органов, связанных с работой, проведён анализ причинно-следственных связей нарушений здоровья с условиями труда. Для оценки связи условий труда, обусловленной воздействием фактора профессионального риска (ЕФ), с состоянием здоровья работающих использовались эпидемиологические методы исследования, включающие расчёт относительного риска (RR) и этиологической доли ответов. Для оценки достоверности полученных данных использовался 95%-й доверительный интервал (CI) [11, 12].

Оценка параметров моделей выполнена с использованием пакета статистического анализа Statistica 6.0.

## Результаты

По результатам специальной оценки условий труда на рабочих местах в группе наблюдения, класс условий труда по химическому фактору соответствует допустимому классу 2, согласно Руководству Р 2.2.2006-05, условия труда оценены как «вредные» и характеризуются сочетанным воздействием производственного шума и химического фактора (на 13,4% рабочих мест класс условий труда 3.1, на 63,3% рабочих мест класс условий труда 3.2). В группе сравнения условия труда характеризуются воздействием электромагнитного излучения от персонального компьютера, класс условий труда соответствуют допустимому классу 2. Акрилонитрил – (цианистый винил, винилидианид, проп-2-енонитрил) используется при производстве резинотехнических изделий. Подготовительные цехи характеризуются высокой запылённостью; высокая концентрация токсической пыли смешанного состава наблюдается в момент загрузки ингредиентов вручную в воронку резиносмесителя. В процессе синтеза полимеров различного назначения образуются сложные многокомпонентные системы, состоящие в основном из органических веществ. На рабочих местах пресовщика-вулканизаторщика и вальцовщика резиновых смесей химический фактор представлен газами шинного производства, вулканизационными аминоксоединениями (по суммарному их содержанию в воздухе) мг/м<sup>3</sup>, концентрация которых составила  $< 0,25$  при ПДК  $0,5$  мг/м<sup>3</sup>, что соответствует допустимым условиям труда (2-й класс). В рабочей зоне также присутствуют пары акрилонитрила. По результатам измерений ФБУН «ФНЦ медико-профилактических технологий управления рисками здоровью населения», концентрация акрилонитрила в воздухе рабочей зоны составила  $0,01 \pm 0,003$  мг/м<sup>3</sup> (ПДК  $0,5$  мг/м<sup>3</sup>) при отсутствии акрилонитрила в воздухе рабочей зоны группы сравнения. Концентрация акрилонитрила в выдыхаемом воздухе у работниц группы



Масс-хроматограмма сравнения масс-спектра 2-pentene, 3-methyl-(E): а – образца крови, б – с библиотечным спектром (характеристические ионы 2-pentene, 3-methyl-(E), из которых основной m/z 73, подтверждающие m/z 55 и m/z 129.

наблюдения определялись в диапазоне 0,0001 – 0,0009 мг/м<sup>3</sup>, при отсутствии его в выдыхаемом воздухе у работниц группы сравнения. Так, акрилонитрил в организме отщепляет ионы CN<sup>-</sup>, которые далее претерпевают метаболические превращения (поэтому в крови определяются метаболиты, а не само вещество); в неизменном виде акрилонитрил выделяется через кожные покровы, с выдыхаемым воздухом и мочой. Наличие в образце крови вещества 2-pentene, 3-methyl-(E) позволяет предположить присутствие в крови работников группы наблюдения следовых количеств акрилонитрила (фрагмент акрилонитрила (2-pentene) – химическая формула 2-pentenitrile) [3].

Масс-спектрограмма сравнения масс-спектра образца крови с библиотечным спектром представлена на рисунке.

В табл. 1 приведены результаты анализа акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии у обследованных работниц.

Анализ акушерской патологии по данным медицинской документации показал, что у работниц в группе наблюдения чаще отмечается менструальная дисфункция (в виде гипоменореи, альгоменореи и нерегулярного менструального цикла). Обращает внимание то, что у работниц в группе наблюдения отмечено отсутствие планируемой беременности в первые 5 лет семейной жизни. Женщины не обследовались на бесплодие и не проводили лечение. В группе наблюдения у работниц только в 59% случаев беременность закончилась физиологическими родами в срок (в группе сравнения – в 87,9% случаев,  $p < 0,05$ ). У 8,3% работниц в анамнезе имелась внематочная беременность (в группе сравнения у 5,4%), у работниц отмечено прерывание беременности в анамнезе, патологическое протекание беременности и/или родов (гестозы средней и тяжелой степени, послеродовое кровотечение), рождение детей с низким весом (см. табл. 1).

По данным клинического обследования основное место в структуре заболеваний занимают болезни репродуктивной системы (65% работниц в группе наблюдения, 46% работниц в группе сравнения,  $p < 0,05$ ) и эндокринной системы (60% работниц в

группе наблюдения, 24% работниц в группе сравнения,  $p < 0,05$ ). Основные нозологические формы представлены в табл. 1. Экстрагенитальные нарушения у работниц в группе наблюдения при физикальном обследовании проявлялись преимущественно избыточной массой тела и гиперплазией щитовидной железы.

Анализ лабораторных исследований (табл. 2) показал наличие неспецифических воспалительных реакций у экспонированных работниц. Установлено: повышение сегментоядерных нейтрофилов в крови работниц группы наблюдения относительно группы сравнения в 63,8% случаев; повышение содержания лимфоцитов в крови работниц группы наблюдения относительно группы сравнения в 58,9% случаев, что в 2 раза выше данного показателя в группе сравнения; повышение уровня моноцитов в крови работниц группы наблюдения в 86,2% случаев. Оценка системы клеточного и гуморального иммунитета выявила, что у работниц в группе наблюдения в 45,2% случаев наблюдалось повышение активности фагоцитарного звена иммунитета по критерию фагоцитарного индекса относительно группы сравнения ( $1,9 \pm 0,1$  у. е.  $1,7 \pm 0,08$  у. е.,  $p < 0,05$ ); повышение уровня абсолютного фагоцитоза в 1,4 раза и фагоцитарного числа относительно группы сравнения ( $p < 0,05$ ); преимущественная гиперпродукция IgA у 87,9% работниц в группе наблюдения ( $p < 0,05$ ). Выявлено снижение абсолютного и относительного содержания активационного маркера CD95<sup>+</sup> ( $0,6 - 0,9 \cdot 10^9/\text{дм}^3$  и  $19,6 \pm 8,7\%$ ) и CD25<sup>+</sup> ( $0,09 \pm 0,04 \cdot 10^9/\text{дм}^3$  и  $3,2 \pm 1,3\%$ ), а также относительного содержания CD4<sup>+</sup> ( $27,4 \pm 4,08\%$ ,  $p < 0,05$ ). Установлено наличие специфического IgG к акрилонитрилу в крови работниц группы наблюдения ( $0,147 \pm 0,079$  у. е. при норме менее 0,10), при отсутствии в группе сравнения.

По результатам анализа противоиного иммунитета обращает внимание положительный IgG к *Peripleumoniscis Chlamydia trachomatis et psitatstsi* в группах наблюдения и сравнения. Специфические воспалительные реакции одинаково часто наблюдаются у женщин в группе наблюдения и сравнения (34,3% женщин в группе наблюдения и 30,9% женщин в группе

Таблица 1

**Сравнительные результаты акушерско-гинекологической и экстрагенитальной патологии у работниц, экспонированных акрилонитрилом и у работниц группы сравнения**

Акушерская патология	Группа наблюдения n = 129, %	Группа сравнения n = 91, %
<i>По данным медицинской документации:</i>		
Менструальная дисфункция:	24,7*	9,8
гипоменорея	43,7*	9,8
альгоменорея	31,3	Не отмечено
нерегулярный цикл	11,1*	
Отсутствие беременности в первые 5 лет замужества:	8,3	Не отмечено
внематочная беременность	8,3	5,4
наличие абортотв	6,2	5,5
Патологическое течение беременности и/или родов:	8,3	5,6
гестозы – протеинурия до 1,0 г/л, отёки нижних конечностей, повышение АД	4,0	5,5
протеинурия более 3,0 г/л, отёки нижних конечностей и брюшной стенки	3,0*	1,0
повышение АД, нефропатия	1,6	1,0
Кровотечение. Рождение детей с низким весом.	16,6*	2,1
<i>По данным клинического обследования:</i>		
Нарушения репродуктивной системы:		
нарушение менструального цикла (МКБ 10 № 94)	33,3*	23
кисты шейки матки (МКБ 10, Q51.6)	35,4*	5,7
эндоцервицит (МКБ 10 № 72)	18,8*	6,0
Экстрагенитальные нарушения:		
избыточная масса тела (МКБ 10 E 66)	42,6*	30,7
гиперплазия щитовидной железы (МКБ 10 E 07)	56,3*	19,7

Примечание. \* – p < 0,05.

сравнения), что позволяет исключить инфекционный генез изменений эндо- и эктоцервикса у работниц, экспонированных акрилонитрилом.

При оценке гормонального статуса наблюдалось снижение ГСПС и ФСГ; повышение уровня 17ОН-прогестерона в сыворотке крови у работниц группы наблюдения – в 34,6% случаев и в 22,2% случаев в группе сравнения (p < 0,05); повышение уровня антител к фосфатидилсерину. Содержание ТТГ в крови у работниц группы наблюдения в 2,7 раз превышало уровень в группе сравнения. Среднегрупповое значение антител к ТПО в 5,8 раза превышало среднегрупповое значение у работниц группы сравнения. Повышение среднего значения антиспермальных антител у работниц в группе наблюдения в 1,5 раза относительно группы сравнения (p < 0,05) подтверждает наличие иммунного фактора нарушения здоровья в условиях экспозиции акрилонитрилом.

Показатели гормонального статуса включены в табл. 2.

По результатам анализа противинфекционного иммунитета обращает внимание положительный IgG к хламидиям трахоматис, пневмонии и пситации в группах наблюдения и сравнения. Специфические воспалительные реакции одинаково часто наблюдаются у женщин в группе наблюдения и сравнения (34,3% женщин в группе наблюдения и 30,9% женщин в группе сравнения), что позволяет исключить инфекционный генез изменений эндо- и эктоцервикса у работниц, экспонированных акрилонитрилом.

Таблица 2

**Сравнительный анализ лабораторных показателей у работниц в группах наблюдения и сравнения**

Показатель	Группа наблюдения, (M ± m)	Группа сравнения, (M ± m)
Сегментоядерные нейтрофилы, %	58,29 ± 2,11	54,72 ± 2,77
Лимфоциты, %	31,96 ± 2,09	36,64 ± 2,77
Моноциты, %	8,44 ± 0,55	5,92 ± 0,57
Фагоцитарный индекс, у.е.	1,9 ± 0,1	1,7 ± 0,08
Абсолютный фагоцитоз, 10 <sup>9</sup> /дм <sup>3</sup>	2,5 ± 0,5	1,8 ± 0,18
Фагоцитарное число, у.е.	0,9 ± 0,1	0,7 ± 0,09
Иммуноглобулин А, г/дм <sup>3</sup>	2,4 ± 0,1	1,1 ± 0,06
Гормон, стимулирующий половые стероиды, нмоль/дм <sup>3</sup>	41,7 ± 15,7	75,1 ± 17,0
Фолликулостимулирующий гормон, МЕд/дм <sup>3</sup>	10,7 ± 1,7	22,9 ± 6,7
17ОН-прогестерон, нг/см <sup>3</sup>	9 ± 0,5	1,006 ± 0,7
Антитела к фосфатидилсерину, ед./см <sup>3</sup>	2,4 ± 0,3	1,9 ± 0,2
Тиреотропный гормон, мкМЕ/см <sup>3</sup>	1,5 ± 0,4	(0,56 ± 0,15)
Антитела к тиреопероксидазе, МЕ/см <sup>3</sup>	102,3 ± 69,8	17,5 ± 15,8

Примечание. Межгрупповые различия по всем показателям составили p < 0,05.

При оценке гормонального статуса наблюдалось повышение среднего значения антиспермальных антител в 1,5 раза относительно группы сравнения (p < 0,05); снижение ГСПС (41,7 ± 15,7 нмоль/дм<sup>3</sup> у работниц в группе наблюдения и 75,1 ± 17,0 нмоль/дм<sup>3</sup> у работниц в группе сравнения, p < 0,05) и ФСГ (10,7 ± 1,7 МЕд/дм<sup>3</sup> в группе наблюдения, и 22,9 ± 6,7 МЕд/дм<sup>3</sup> в группе сравнения, p < 0,05); повышение уровня 17ОН-прогестерона в сыворотке крови у работниц группы наблюдения (1,9 ± 0,5 нг/см<sup>3</sup> в группе наблюдения, 1,006 ± 0,7 нг/см<sup>3</sup> в группе сравнения, p < 0,05) в 34,6% случаев в группе наблюдения и в 22,2% случаев в группе сравнения (p < 0,05); повышение уровня антител к фосфатидилсерину (2,4 ± 0,3 ед./см<sup>3</sup> и 1,9 ± 0,2 ед./см<sup>3</sup>) относительно группы сравнения (p < 0,05). Содержание ТТГ в крови работников анализируемой группы (1,55 ± 0,43 мкМЕ/см<sup>3</sup>) в 2,7 раз превышало уровень в группе сравнения (0,56 ± 0,15 мкМЕ/см<sup>3</sup>, p = 0,00). Среднегрупповое значение антител к ТПО составило 102,3 ± 69,8 МЕ/см<sup>3</sup>, что в 5,8 раза относительно группы сравнения (17,5 ± 15,8 МЕ/см<sup>3</sup>, p < 0,05).

При анализе цитологических изменений эндо- и эктоцервикса у работниц группы наблюдения в 19% случаев выявлено наличие лейкоцитарной реакции, в 3,8% случаев установлено наличие атипичных клеток. При этом цитологических изменений эндо- и эктоцервикса у работниц группы сравнения не установлено. У работниц группы наблюдения установлено достоверное повышение показателей пролиферации клеток. Суммарная частота клеток с нарушением процесса пролиферации в 19% случаев у работниц группы наблюдения превышала аналогичный показатель в группе сравнения.

УЗИ молочных желез показало, что заболеваемость различными формами фиброзно-кистозной мастопатии (31,6%) у работниц группы наблюдения была достоверно выше, чем у работниц в группе сравнения (13,3%, p < 0,05). При УЗИ органов малого таза обращает на себя внимание более частая верификация патологических процессов в шейке матки (кисты шейки матки, эндоцервицит); у работниц в группе наблюдения в 25% случаев (32 человека), у работниц в группе сравнения в 12% случаев (11 человек).

По результатам УЗИ щитовидной железы: нормальная структура в группе наблюдения выявлялась в 2,9 раза реже, чем в группе сравнения (p < 0,05). В группе наблюдения в 22,2%

выявлялись диффузные изменения структуры щитовидной железы, в группе сравнения подобные изменения не встречались. Очаговые образования выявлялись в 3,1 раза чаще, чем в группе сравнения (61,1% против 20%,  $p < 0,05$ ).

Установлена очень высокая степень производственной обусловленности дисгормональных нарушений (RR = 3,28; 95% CI = от 1,22; EF = 69,48%); нарушений менструального цикла (RR = 4,63; 95% CI=2,4–2,7, EF = 76,7%), средняя степень производственной обусловленности патологии беременности (RR = 1,9; 95% CI=1,1–1,7; EF = 47,4% патологических процессов шейки матки (RR = 1,6; 95% CI=1,3–1,7; EF = 37,5%), мастопатии (RR = 2,2; 95%, CI=1,9–2,7; EF = 50%).

## Обсуждение

Проведённые исследования показали, что при стабильном течении технологического процесса концентрации акрилонитрила не превышают ПДК, уровень экспозиции акрилонитрилом имеет интермиттирующее действие. Концентрации акрилонитрила в выдыхаемом воздухе у работниц группы наблюдения определялись в диапазоне 0,0001–0,0009 мг/м<sup>3</sup>, при отсутствии его в выдыхаемом воздухе у работниц группы сравнения, в крови у работниц группы наблюдения определялись следовые количества акрилонитрила, при отсутствии у работниц группы сравнения. Анализ результатов исследований показал, что у женщин, работающих в условиях экспозиции акрилонитрила даже ниже ПДК, наблюдается нарушение менструальной функции, которая является индикатором ранних проявлений повреждающего воздействия на репродуктивную систему женщин [4]. Анализ результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов исследований показал, что на формирование нарушений репродуктивной функции у женщин, работающих в условиях экспозиции акрилонитрила, влияет активация воспалительных процессов, повышение иммунной реактивности. Оценка системы клеточного и гуморального иммунитета выявила повышение активности фагоцитарного звена иммунитета, гиперпродукцию IgA, повышенный уровень содержания специфического IgG к акрилонитрилу у работниц в группе наблюдения. Выявлено снижение абсолютного и относительного содержания активационного маркера CD95<sup>+</sup> и CD25<sup>+</sup>, а также относительного содержания CD4<sup>+</sup>.

У работниц в условиях профессиональной экспозиции акрилонитрилом наблюдается изменение структуры щитовидной железы [7]. Гормоны щитовидной железы, тесно взаимодействуя с женскими половыми гормонами, обеспечивают нормальное функционирование репродуктивной функции у женщин. У работниц в условиях производственной экспозиции акрилонитрила наблюдается активация аутоиммунных процессов (повышение антител к ТПО, антител к фосфатидилсерину), способствующих снижению иммунологической толерантности (повышение антиспермальных антител), что оказывает влияние на формирование нарушений репродуктивной функции (на оплодотворение и развитие плода на ранних стадиях беременности), высокий риск патологического протекания беременности подтверждает повышение уровня 17ОН-прогестерона и антител к фосфатидилсерину. Индикатором нарушения функции половых желез и щитовидной железы является снижение ГСПС (синтез ГСПГ зависит от количества половых гормонов: женские эстрогены повышают синтез белка). При отклонении от нормы ФСГ в женском организме начинается гормональный дисбаланс [8].

Развитие патологических процессов шейки матки, молочной железы также связано с нарушением иммунологической реактивности и эндокринной регуляции. У работниц в условиях профессиональной экспозиции изучаемых химических веществ наблюдается дисфункция системы иммунитета, что приводит к длительному течению воспалительных процессов, образованию кист (ретенционных и эндометрионидных), а также стимуляции роста эктопического эндометрия в пределах малого таза (эндометрионидные гетеротопии), развитию мастопатии, что подтверждено полученными результатами. Длительная экспозиция акрилонитрила даже малой интенсивности проявляется в виде нарушений репродуктивного здоровья у женщин в возрасте 22–35 лет уже при стаже работы в течение 3–5 лет.

Охрана репродуктивного здоровья работающих женщин осуществляется в рамках оказания гинекологической помощи, в то время, когда «Репродуктивное здоровье как проблема медицины труда» предусматривает дополнительную защиту уязвимых групп промышленного риска. Опасным периодом для формирования патологии будущего индивидуума являются первые 8 нед утробной жизни, закладка репродуктивного здоровья (в этот период беременности женщины продолжают работать в условиях воздействия акрилонитрила) и период экспозиции до зачатия ребёнка. Однако нормативными документами предусмотрена защита работниц от воздействия вредных или опасных производственных факторов только при превышении ПДК.

Таким образом, целесообразна разработка профилактических «Программ по охране здоровья матери и плода», включающей информирование работниц о вероятности возникновения вредных для здоровья эффектов в реальных условиях производства, расчёт индивидуального риска с учётом стажа, возраста, суммарного действия химических веществ, рациональное трудоустройство на период планирования беременности и эмбриональный период (до 8 нед).

## Выводы

1. При изучении репродуктивной функции у работниц в условиях производственной экспозиции акрилонитрила ниже ПДК формируются нарушения их репродуктивного здоровья, что подтверждает анализ результатов клинических, лабораторных, инструментальных методов исследований:

2. При воздействии акрилонитрила даже ниже ПДК концентрация последнего в выдыхаемом воздухе у работниц группы наблюдения составляет 0,0001–0,0009 мг/м<sup>3</sup>. Наличие в крови вещества 2-pentene, 3-methyl-(E) позволяет предположить присутствие в крови работниц группы наблюдения следовых количеств акрилонитрила.

3. Установлена очень высокая степень производственной обусловленности дисгормональных нарушений (RR = 3,28; 95% CI = от 1,22; EF = 69,48%); нарушений менструального цикла (RR = 4,63; 95% CI = 2,4–2,7; EF = 76,7%), средняя степень производственной обусловленности патологии беременности (RR = 1,9; 95% CI = 1,1–1,7; EF = 47,4%, патологических процессов шейки матки (RR = 1,6; 95% CI=1,3–1,7; EF = 37,5%), мастопатии (RR = 2,2; 95%, CI = 1,9–2,7; EF = 50%).

4. Изменение фертильности развивается при воздействии на организм акрилонитрила в концентрации, даже не превышающей ПДК. Значимыми заболеваниями являются нарушения менструальной функции (у 25% – 32 человека) работниц в группе наблюдения: нарушения менструального цикла в виде гипоменореи отмечены у 43,7%; альгоменорея – у 31,3% и нерегулярный менструальный цикл – у 11,1% работниц в группе сравнения; отсутствие беременности в первые 5 лет семейной жизни – у 8,3% работниц в группе наблюдения.

5. Активация воспалительных реакций, *повышение иммунной реактивности* способствуют формированию воспалительных заболеваний репродуктивной системы у работниц группы наблюдения; ведущее место занимают воспалительные процессы женских половых органов; (кисты шейки матки, эндометрицит отмечены в 25% случаев). У работниц в условиях производственной экспозиции акрилонитрила наблюдается активация аутоиммунных процессов, способствующих снижению иммунологической толерантности, что оказывает влияние на формирование нарушений репродуктивной функции; ведёт к дисбалансу женских половых гормонов и изменению фертильности (наблюдаются бесплодие, осложнения беременности и родов) и гормональнозависимым доброкачественным заболеваниям молочных желёз (различные формы мастопатий у 31,6% работниц группы наблюдения).

6. Вероятность возникновения вредных для репродуктивного здоровья работниц эффектов акрилонитрила в реальных условиях производства требует разработки дополнительных профилактических мероприятий.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

## Литература

1. Распоряжение Правительства РФ № 1662-р «Об утверждении Концепции долгосрочного социально-экономического развития Российской Федерации на период до 2020 года». М.; 2008.
2. Бухтияров И.В., Сивочалова О.В., Хоружая О.Г., Конторович Е.П. Нарушения репродуктивного здоровья у работников ночных смен (Обзор литературы). *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (9): 10-4.
3. Долгих О.В., Кривцов А.В., Бубнова О.А., Алексеев В.Б. Особенности генетического полиморфизма у женщин с угрозой невынашивания в условиях хронической аэрогенной экспозиции фенолами. *Анализ риска здоровью*. 2013; (4): 77-81.
4. Сивочалова О.В., Фесенко М.А., Голованева Г.В., Морозова Т.В., Громова Е.Ю. Профилактика нарушений репродуктивного здоровья работников вредных производств в нормативных правовых документах России. *Здравоохранение Российской Федерации*. 2015; 59(5): 23-7.
5. Андреева М.В., Андреева Ю.В. Состояние здоровья женщин и их потомства в условиях многолетней высокой техногенной нагрузки. В кн.: *Охрана репродуктивного здоровья семьи: медико-организационные технологии XXI века. Сборник научных трудов, посвященный 25-летию кафедры акушерства и гинекологии Института последипломного образования*. Самара; 2008: 18-22.
6. Бабанов С.А., Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Профессиональные поражения репродуктивной системы. *Российский медицинский журнал*. 2013; 21(17): 917.
7. Ивашова Ю.А., Устинова О.Ю., Лужецкий К.П., Власова Е.М., Белицкая В.Э., Нурисламова Т.В. Состояние щитовидной железы у работников резинотехнического производства в условиях комплексного воздействия производственных факторов. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (8): 15-20.
8. Вихляева Е.М. *Руководство по эндокринной гинекологии*. М.: МИА; 2006.
9. Уланова Т.С., Нурисламова Т.В., Попова Н.А., Мальцева О.А. Оценка уровня контаминации выдыхаемого воздуха и крови работников резинотехнического производства в условиях профессиональной экспозиции акрилонитрилом. *Медицина труда и промышленная экология*. 2016; (8): 37-42.
10. Нурисламова Т. В., Уланова Т. С., Попова Н.А., Мальцева О.А. Методические обеспечение социально-гигиенического и медико-биологического мониторинга потенциально опасного высокотоксичного акрилонитрила в атмосферном, выдыхаемом воздухе и крови. *Гигиена и санитария*. 2016; 95(1): 122-8.
11. Валева Э.Т., Бакиров А.Б., Капцов В.А., Каримова Л.К., Гимаева З.Ф., Галимова Р.Р. Профессиональные риски здоровью работников химического комплекса. *Анализ риска здоровью*. 2016; (3): 88-97.
12. Валева Э.Т., Бакиров А.Б. Профессиональный риск нарушений здоровья работников отдельных производств химической промышленности. *Здоровье населения и среда обитания*. 2015; (7): 13-7.

## References

1. Decree of the Government of the Russian Federation No. 1662-r «On approval of the Concept of Long-Term Social and Economic Development of the Russian Federation for the Period to 2020». Moscow; 2008. (in Russian)
2. Bukhtiyarov I.V., Sivochalova O.V., Khoruzhaya O.G., Kontorovich E.P. Reproductive health disorders in night shift workers (review of literature). *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (9): 10-4. (in Russian)
3. Dolgikh O.V., Krivtsov A.V., Bubnova O.A., Alekseev V.B. Characteristics of gene polymorphism in women with a threat of miscarriage and airborne exposure to phenols. *Analiz riska zdorov'yu*. 2013; (4): 77-81. (in Russian)
4. Sivochalova O.V., Fesenko M.A., Golovaneva G.V., Morozova T.V., Gromova E.Yu. Prevention of reproductive health disorders of workers in harmful industries in the regulatory legal documents of Russia. *Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii*. 2015; 59(5): 23-7. (in Russian)
5. Andreeva M.V., Andreeva Yu.V. The state of health of women and their posterity in the conditions of long-term high technogenic loading. In: *Protection of Reproductive Health of a Family: Medico-Organizational Technologies of the 21st Century. Collection of Scientific Works, Dedicated to the 25th Anniversary of Department Of Obstetrics and Gynecology of Institute of Postdegree Education [Okhrana reproduktivnogo zdorov'ya sem'i: mediko-organizatsionnye tekhnologii XXI veka. Sbornik nauchnykh trudov, posvyashchennyy 25-tiletiyu kafedry akusherstva i ginekologii Instituta poslediplomnogo obrazovaniya]*. Samara; 2008: 18-22. (in Russian)
6. Babanov S.A., Agarkova I.A., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V. Professional lesions of the reproductive system. *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 21(17): 917. (in Russian)
7. Ivashova Yu.A., Ustinova O.Yu., Luzhetskiy K.P., Vlasova E.M., Belitskaya V.E., Nurislamova T.V. Thyroid state in workers of mechanical rubber production under complex exposure to occupational factors. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (8): 15-20. (in Russian)
8. Vikhlyayeva E.M. *Guide to Endocrine Gynecology [Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii]*. Moscow: MIA; 2006. (in Russian)
9. Ulanova T.S., Nurislamova T.V., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Evaluation of contamination levels of serum and expired air of mechanical rubber production workers exposed to acrylonitrile at work. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2016; (8): 37-42. (in Russian)
10. Nurislamova T. V., Ulanova T. S., Popova N.A., Mal'tseva O.A. Methodological support of social-hygienic and medical-biological monitoring of potentially hazardous highly toxic acrylonitrile in atmospheric, expired air and blood. *Gigiena i sanitariya*. 2016; 95(1): 122-8. (in Russian)
11. Valeeva E.T., Bakirov A.B., Kaptsov V.A., Karimova L.K., Gimaeva Z.F., Galimova R.R. Occupational risks for health of the workers of the chemical complex. *Analiz riska zdorov'yu*. 2016; (3): 88-97. (in Russian)
12. Valeeva E.T., Bakirov A.B. Professional risk health problems of employees of individual enterprises of the chemical industry. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya*. 2015; (7): 13-7. (in Russian)

Поступила 15.09.17

Принята к печати 25.12.2017