

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ВОЗДЕЙСТВИЯ ФАКТОРОВ РИСКА

УДК 613.60-055.2: 669.33
DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.11



Научная статья

МЕТОД БУККАЛЬНЫХ ЦИТОГРАММ ДЛЯ ЗАДАЧ ВЫДЕЛЕНИЯ ГРУПП РИСКА РАЗВИТИЯ МИОМЫ МАТКИ У РАБОТНИЦ МЕДЕПЛАВИЛЬНОГО ПРОИЗВОДСТВА

Р.Р. Сахаутдинова¹, Т.В. Бушуева¹, В.Г. Панов², В.И. Адриановский¹, В.Б. Гурвич¹

¹Екатеринбургский медицинский-научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промпредприятий, Российская Федерация, 620014, г. Екатеринбург, ул. Попова, 30

²Институт промышленной экологии Уральского отделения Российской академии наук, Российская Федерация, 620108, г. Екатеринбург, ул. С. Ковалевской, 20а

Воздействие факторов производственной среды повышает риск развития заболеваний репродуктивной системы. Многолетние исследования показали высокую распространенность миомы матки у женщин, подвергающихся воздействию неблагоприятных факторов на производстве. Появление миомы приводит к снижению работоспособности и качества жизни, осложняясь меноррагиями, болями в области малого таза, бесплодием. При воздействии аэрозолей, содержащих металлы, обладающих мутагенными и канцерогенными эффектами, повышается риск инициации генетических изменений в клетках, играющих ключевую роль в развитии миомы. В качестве объективного индикатора генетического риска может быть применен метод цитологии буккального эпителия.

Разработана прогностическая модель оценки риска развития миомы матки у работниц медеплавильного производства, подвергающихся воздействию металлосодержащих аэрозолей, с применением метода буккальных цитogramм.

Обследовано 47 работниц медеплавильного предприятия, из них 39 женщин вошли в основную группу.

В основной группе миома матки выявлялась чаще, чем в контрольной (25,6 против 0,0 %, $p \leq 0,05$). В основной группе достоверно повышены генотоксические показатели: протрузии и микроядра, показатели цитотоксичности (вакуолизация ядра и вакуолизация цитоплазмы увеличены в 1,6 раза, кариолизис – в 1,8 раза, по сравнению с контрольными данными, $p \leq 0,05$). Для оценки риска развития миомы матки разработаны две математические модели (M). Первая (M₁) включает переменные без ограничений характеристик: микроядра, перинуклеарные вакуоли, вакуолизацию цитоплазмы (AUROC – 0,940); вторая (M₂) – обязательно включает генотоксические параметры: микроядра, протрузии (AUROC – 0,883). Наибольшей значимостью обладает 4-членная модель (M₁ + M₂), включающая как генотоксические показатели: микроядра, протрузии, так и цитотоксические: двухъядерные клетки, вакуолизация цитоплазмы (AUROC – 0,998).

Результаты свидетельствуют о реализации генетического и цитотоксического механизма развития миомы у работниц, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, содержащих токсические металлы. Наибольшей прогностической значимостью обладают модели, одновременно включающие два показателя генотоксичности (микроядра и протрузии) и 1–2 показателя цитотоксичности.

Ключевые слова: *буккальный эпителий, цитология, миома матки, микроядерный тест, цитогенетический индекс, генотоксичность, цитотоксичность, протрузии.*

© Сахаутдинова Р.Р., Бушуева Т.В., Панов В.Г., Адриановский В.И., Гурвич В.Б., 2024

Сахаутдинова Рената Рашидовна – кандидат медицинских наук, заведующий ДЛЮ НПО лабораторно-диагностических технологий (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

Бушуева Татьяна Викторовна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующий НПО лабораторно-диагностических технологий (e-mail: bushueva@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Панов Владимир Григорьевич – кандидат физико-математических наук, ведущий научный сотрудник (e-mail: vpanov@ecko.uran.ru; тел.: 8 (343) 362-35-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6718-3217>).

Адриановский Вадим Иннович – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории эпидемиологии и профилактики рака отдела медицины труда (e-mail: adrianovskiy@k66.ru; тел.: 8 (343) 253-14-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-8910>).

Гурвич Владимир Борисович – доктор медицинских наук, научный руководитель (e-mail: gurvich@ymrc.ru; тел.: 8 (343) 253-87-54; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

Сохранение репродуктивного здоровья работающих женщин является одной из приоритетных задач. Воздействие промышленных токсикантов относят к экзогенным факторам риска развития заболеваний репродуктивной системы, особенно при нарушении гормонального баланса, ожирении, хронических воспалительных заболеваниях гениталий и низком паритете [1, 2]. Миома диагностируется в 60–70 % случаев всех патологий матки. У женщин трудоспособного возраста регистрируется наиболее высокий уровень заболеваемости и максимальная частота гистерэктомий [3]. По данным литературы, миома матки имеет тенденцию к «омоложению» [4]. Эпидемиология заболевания сильно недооценена, поскольку высокий процент случаев имеет бессимптомную стадию течения. Большое внимание при изучении рисков для репродуктивной системы уделяется механизмам репротоксичности меди и свинца [5]. Продолжает активно изучаться патогенетическая роль промышленных токсикантов, оказывающих мутагенный и канцерогенный эффекты, в развитии новообразований репродуктивной системы, так как хромосомные и генные мутации выявляются в 90 % случаев [6, 7]. Хромосомные нарушения коррелируют с фенотипом опухоли. В настоящее время при скрининговых обследованиях как в гигиенической практике, так и при проведении экспериментальных работ используют неинвазивные краткосрочные тесты, обладающие достаточной информативностью. Цитологическое состояние буккального эпителия является биологическим индикатором состояния организма, который изменяется при неблагоприятных воздействиях химической и биологической природы в условиях производства [8–14]. Известно, что функциональные патологические изменения буккального эпителия коррелируют с показателями нарушения гомеостаза организма, а также могут выступать в качестве маркеров предопухолового состояния. С 2007 г. создан и действует проект HUMN_xL по применению микроядерного теста на эксфолиативных клетках [15]. Метод буккальных цитогамм доступен для прижизненного гистологического исследования, может служить источником важной диагностической и прогностической информации о состоянии здоровья, стрессовых воздействиях, влиянии факторов производственной среды, а также в области онкологии, стоматологии и фармакологии [16, 17]. По данным литературы, метод исследования буккальных цитогамм широко используется для оценки микроядер у рабочих, профессионально подвергающихся воздействию потенциально канцерогенных агентов [18–21]. Согласно последним данным о ведущей роли генетического механизма развития миомы матки, обоснование диагностических критериев на основе цитогенетических изменений может быть полезным для ранней диагностики заболевания у женщин, контактирующих с промышленными токсикантами.

Цель исследования – разработать прогностическую модель оценки риска развития миомы матки у работниц медеплавильного производства, подвергающихся воздействию металлосодержащих аэрозолей, с применением метода буккальных цитогамм.

Материалы и методы. Обследовано 47 работниц медеплавильного предприятия. Сформировано две группы. Основная группа – 39 человек (возраст – $48,7 \pm 1,7$ г., стаж $14,8 \pm 0,5$ г.), работают в контакте с вредными факторами, ведущим из которых является промышленный аэрозоль сложного химического состава, состоящий из меди, свинца, никеля, железа, кремния диоксида, мышьяка и др. Представлены профессии: машинист крана, аппаратчик гидрOMETаллургии, аппаратчик в производстве редких металлов. По данным специальной оценки условий труда (СОУТ), машинист крана отделения анодов медеплавильного производства контактирует с аэрозодем, содержащим медь, фактический уровень фактора ($1,58 \text{ мг/м}^3$) в 3 раза превышает ПДК ($0,5 \text{ мг/м}^3$, класс условий труда (КУТ) 3.2), никель и его оксиды ($0,058 \text{ мг/м}^3$) в 1,16 раза выше ПДК ($0,05 \text{ мг/м}^3$, КУТ 3.1), кремния диоксид (уровень не превышает ПДК, КУТ 2.0). Аппаратчики гидрOMETаллургии купоросного цеха медного отделения подвергаются воздействию солей никеля в виде гидроаэрозоля (фактический уровень – $0,006 \text{ мг/м}^3$, КУТ 3.2), меди и серной кислоты (фактический уровень не превышает ПДК, КУТ 2), аппаратчики участка переработки шламов в производстве редких металлов химикометаллургического отделения контактируют с никелем и его оксидами, свинцом и его неорганическими соединениями, кадмием и его неорганическими соединениями (фактический уровень не превышает ПДК, КУТ 2; уровень серной кислоты ($1,8 \text{ мг/м}^3$) в 1,8 раза превышает среднесменную ПДК ($1,0 \text{ мг/м}^3$), КУТ 3.1). Вышеперечисленные промышленные токсиканты обладают доказанным канцерогенным действием (кадмий, свинец, никель, серная кислота) и могут оказывать неблагоприятное влияние на репродуктивную систему (медь, свинец). Группа контроля – 8 человек, сотрудницы административного аппарата (возраст – $40,1 \pm 0,92$ г., стаж – $9,25 \pm 0,64$ г.), не подвергающиеся воздействию химических токсикантов.

Соскоб клеток буккального эпителия осуществляли с внутренней поверхности щеки. Материал с цитощетки равномерным слоем переносили на предметное стекло, высушивали естественным путем, окрашивали по Паппенгейму. Анализ препаратов осуществляли под микроскопом Primo Star (Carl Zeiss) при увеличениях 16×40 и 16×100 . Подсчет проводили на 1000 клеток. Оценивались показатели: цитогенетические, пролиферации и деструкции ядра. Результат выражали в промилле (‰) [22]. Для оценки риска возникновения цитогенетических аномалий в клетках буккального эпителия в группах рассчитан индекс накопления цитогенетических нарушений (*Iac* – index of accumulation of cytogenetic

damage) по формуле, представляющей собой произведение интегрального показателя цитогенетических нарушений (Ic – cytogenetic index) и интегрального показателя пролиферации (I_p – index of proliferation), деленное на апоптотический индекс (I_{apop} – apoptotic index):

$$Iac = (Ic \cdot I_p / I_{apop}) \cdot 100, \quad (1)$$

где Ic – сумма клеток с микроядрами и протрузиями; I_p – сумма клеток с двумя и более ядрами; I_{apop} – сумма всех клеток в апоптозе (конденсация хроматина, кариопикноз, кариорексис, кариолизис, апоптотические тела). На основании индекса накопления цитогенетических нарушений группы риска классифицируют следующим образом: $Iac \leq 2$ – низкий, $2 < Iac < 4$ – умеренный, $Iac \geq 4$ – высокий уровень риска [15].

При статистическом анализе использовали пакет Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Для выявления цитологических признаков, имеющих диагностическую ценность, использовали ROC-анализ.

Для решения вопроса влияния накопленных цитогенетических нарушений на риск развития миомы матки у женщин, работающих в условиях воздействия металлосодержащих аэрозолей, разработана прогностическая модель бинарной классификации, включающая логистическую регрессию с линейной зависимостью от заданных переменных (формула (2)) или с линейной зависимостью с добавлением перекрестных членов (формула (3)):

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n)}, \quad (2)$$

$$y = \frac{\exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + \dots + b_{n-1n}x_{n-1}x_n)}{1 + \exp(b_0 + b_1x_1 + \dots + b_nx_n + b_{12}x_1x_2 + b_{13}x_1x_3 + \dots + b_{n-1n}x_{n-1}x_n)}, \quad (3)$$

где y – индикаторная переменная, показывающая вероятность наличия ($y = 1$) или отсутствия ($y = 0$) миомы матки; x_1, x_2, \dots, x_n – независимые переменные – цитогенетические показатели; b_0, b_1, \dots, b_n – теоретические коэффициенты.

При этом рассматривались модели от трех и четырех переменных, поскольку при одинаковом

качестве моделей следует предпочесть модель с меньшим числом переменных. Критерием качества модели (2) или (3) выбран показатель отношения правдоподобий McFadden’a (или коэффициент псевдо- R^2 McFadden’a). Ниже он будет обозначаться pR^2 . Для этого показателя модели со значениями $pR^2 = 0,2-0,4$ считаются уже эффективными. Обязательным условием выбора эффективной модели являлось включение цитогенетических показателей – микроядра и протрузии, не исключая введения в расчеты цитотоксических аномалий.

Результаты и их обсуждение. В основной группе миомы матки выявлялась достоверно чаще, чем в контрольной (25,6 % против 0, $p \leq 0,05$). Учитывая тот факт, что миома – это полиэтиологическое заболевание и роль генетического фактора на современном этапе точно не установлена, актуальным является выбор показателей цитограммы, которые, в первую очередь, свидетельствуют о генетическом риске. На первом этапе анализа полученных результатов проведено сравнение изменений цитогенетического статуса у всех работниц. Как видно из табл. 1, у женщин, контактирующих с вредными факторами, выявлено увеличение генотоксических показателей: микроядра (в 2,2 раза) и протрузии (в 1,8 раза) ($p < 0,05$). Получено увеличение двуядерных клеток в 1,3 раза в препаратах буккальных цитограмм в основной группе ($p < 0,05$). У всех обследованных женщин в основной группе получены изменения ранней и поздней деструкции ядра и цитоплазмы по сравнению с группой контроля. Выявлено увеличение показателей вакуолизации ядра и вакуолизации цитоплазмы в 1,6 раза, а кариолизис – в 1,8 раза. Показатель конденсации ядра в 1,3 раза выше в сравнении с группой контроля. Полученные данные свидетельствуют о цитотоксическом эффекте.

Индекс накопления цитогенетических нарушений в основной группе составил 3,3, что соответствует группе умеренного риска ($2 < Iac < 4$), по сравнению с контролем – 1,7.

Для оценки генотоксического риска развития миомы матки была выбрана прогностическая модель на основе выявленных цитогенетических аномалий.

Таблица 1

Цитограмма буккального эпителия у женщин, работающих при воздействии вредных факторов производства, и группы контроля без воздействия (%)

Показатель	Группа контроля, $n = 8$	Основная группа, $n = 39$
Микроядра	1,88 ± 0,23	4,00 ± 0,12 *
Протрузии	3,13 ± 0,44	5,72 ± 0,20 *
Двуядерные клетки	2,63 ± 0,26	3,67 ± 0,15 *
Перинуклеарная вакуоль	1,25 ± 0,16	1,56 ± 0,09
Конденсация ядра	3,88 ± 0,30	5,21 ± 0,20 *
Вакуолизация ядра	3,88 ± 0,40	6,59 ± 0,19 *
Вакуолизация цитоплазмы	4,50 ± 0,33	7,59 ± 0,20 *
Кариолизис	2,75 ± 0,25	4,97 ± 0,19 *

Примечание: * – отмечены величины, статистически значимо отличающиеся от контрольной группы ($p < 0,05$).

Таблица 2

Показатели качества бинарного классификатора на основе логистической регрессии от трех переменных при выборе наилучшей модели на основе показателя pR^2 без ограничения переменных (модель M_1) и с участием переменных «Микроядра» и «Протрузии» (модель M_2)

Характеристика	Лучший набор	
	M_1	M_2
	микроядра, перенуклеарная вакуоль, вакуолизация цитоплазмы	микроядра, протрузии, двухъядерные клетки
pR^2	0,570	0,383
AUROC	0,940	0,883
Чувствительность (TPR)	0,900	0,800
Специфичность (TNR)	0,828	0,759
Корреляция Мэтьюса	0,662	0,501
Диагностическое отношение шансов	43,200	12,571
Индекс Юдена	0,728	0,559

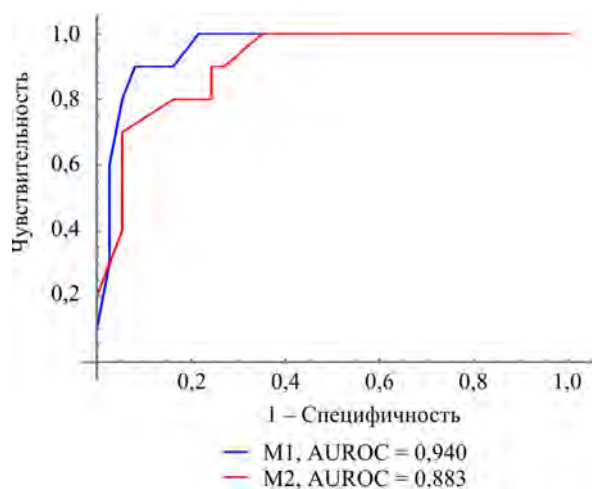


Рис. 1. ROC-кривые для моделей M_1 и M_2 из табл. 2

При сравнительном анализе двух моделей на основе логистической регрессии от трех переменных, сводные характеристики которых приведены в табл. 2, наилучшая модель без выбора ограничений переменных имеет значение коэффициента детерминации McFadden'a 0,570, а для наборов с участием переменных «микроядра» и «протрузии» $pR^2 = 0,383$. При этом площадь под ROC-кривой соответственно равна 0,940 и 0,883 (рис. 1).

Несмотря на различия коэффициентов детерминации, характеристики моделей, включающие и не включающие генотоксические показатели, достаточно близки. Что можно рассматривать как целесообразность обязательного включения специфических показателей генотоксического действия в модель определения риска развития миомы матки у изучаемого контингента.

При включении в модель четырех переменных коэффициент детерминации обладает небольшой значимостью (для наилучшей модели $pR^2 = 0,105$), а при включении двух показателей генотоксичности и двух показателей цитотоксичности коэффициент детерминации значительно улучшается (для наилучшей модели от четырех переменных, выбираемых из всех предикторов, $pR^2 = 0,938$). Таким обра-

зом, данная модель обладает наибольшей диагностической ценностью (рис. 2). Характеристика модели представлена в табл. 3.

Таблица 3

Показатели качества бинарного классификатора на основе логистической регрессии от четырех переменных при выборе наилучшей модели на основе показателя pR^2 без ограничения переменных (модель M_1) и с участием переменных «Микроядра» и «Протрузии» (модель M_2)

Характеристика	Лучший набор	
	$M_1 = M_2$	
	микроядра, протрузии, двухъядерные клетки, вакуолизация цитоплазмы	
pR^2	0,938	
AUROC	0,998	
Чувствительность (TPR)	1,000	
Специфичность (TNR)	0,966	
Корреляция Мэтьюса	0,937	
Диагностическое отношение шансов	+ ∞	
Индекс Юдена	0,966	

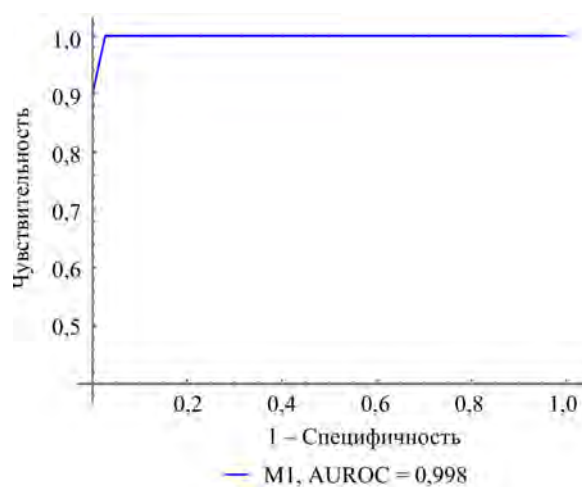


Рис. 2. ROC-кривая для модели $M_1 = M_2$ из табл. 3

Одним из факторов риска для репродуктивного здоровья женщин на медеплавильном производстве является аэрозоль сложного химического состава. Известно, что свинец, никель и кадмий, входящие в состав аэрозоля, имеют как мутагенные, так и репротоксикантные свойства, вызывая индукцию хромосомных aberrаций в соматических и половых клетках [23]. По данным литературы, воздействие высокими концентрациями меди вызывает увеличение частоты aberrаций митоза в клетках. Повышенные экспозиции соединений никеля, обладающие еще и кластогенным действием, приводят к образованию микроядер. Механизм действия основан на разрыве ДНК и образовании ДНК-белковых связей. Также отмечают увеличение частоты обмена сестринских хроматид и хромосомные aberrации. Кадмий и его соединения вызывают повышение частоты микроядер и хромосомных aberrаций. К некоторым механизмам воздействия относят ингибирование ДНК-репарационных систем, влияние на клеточную пролиферацию и на функции супрессоров опухолей. При воздействии серной кислоты происходит связывание с молекулами ДНК, что приводит к нарушению деления цепей ДНК. Так как миома матки является полиэтиологичным заболеванием, одним из механизмов в развитии которой является молекулярно-генетический, актуальным остается изучение генотоксических свойств вышеперечисленных химических токсикантов на клетки миометрия и эндометрия. По данным зарубежных авторов, медь и свинец оказывают негативное влияние на функциональность эндометрия, ставя под угрозу процесс децидуализации и нарушая регенерацию эндометрия и адгезию эмбрионов, повышают риск развития рака эндометрия [24]. Также доказана взаимосвязь между объемами миоматозных узлов и концентрацией кадмия и его соединений в крови [25]. Никель и его соединения оказывают влияние на клетки эндометрия, повышая риск развития эндометриоза. В данном аспекте стоит акцентировать внимание на том, что микроядерный тест буккального эпителия выявляет микроядра в клетках, которые образуются непосредственно при повреждении ДНК при контакте с промышленными химическими токсикантами. Известно, что существует два типа микроядер по механизму образования: первый – в результате повреждения ДНК (представляет фрагмент хромосомы), второй – результат повреждения веретена деления в виде одной и более целой хромосомы, что может свидетельствовать как о генных, так и о геномных нарушениях. Полученные нами результаты, указывающие на увеличение числа цитогенетических нарушений, таких как микроядра и протрузии у работниц медеплавильного производства, не противоречат данным, описанным в ранее проведенных исследованиях, и еще раз подтверждают генотоксические свойства промышленных токсикантов, что может быть фактором риска развития миомы матки. Увеличение частоты двуядерных клеток у работниц также связано с токсическим воздействием химиче-

ских соединений. Также известно, что образование двуядерных клеток происходит в результате деления ядра без деления цитоплазмы, при этом увеличивается их плоидность. Частота двуядерных клеток является индикатором пролиферативной активности [26]. Таким образом, заложенные в модель прогноза переменные, такие как микроядра и протрузии, могут играть ведущую роль в выявлении факторов риска развития миомы матки. Однако экспозиция химическими промышленными токсикантами способна формировать как приобретенные цитотоксические эффекты, так и приводить к реализации врожденных генотоксических эффектов. Полученные нами данные по увеличению клеток с ранней и поздней деструкцией позволяют дополнительно использовать эти переменные для оценки риска развития патологии эндометрия. В связи с тем что миома матки является мультифакторным заболеванием, роль эндокринной системы в механизмах ее развития одна из ведущих. Тяжелые металлы, входящие в состав промышленного аэрозоля, оказывают токсическое воздействие на гипоталамо-гипофизарную систему организма. Однако механизмы гено- и цитотоксического действия аэрозолей тяжелых металлов окончательно не изучены [27]. Таким образом, результаты исследования могут быть использованы для задач выделения групп риска развития миомы матки работниц, контактирующих с вредными химическими факторами на производстве. Представленная методология использования буккальных цитограмм для задач выделения групп риска развития миомы матки у работниц медеплавильного производства, а также полученные в настоящем исследовании результаты подтверждают выдвинутое нами в качестве гипотезы предположение, что гено- и цитотоксичность вредных производственных факторов в отношении клеток буккального эпителия представляет собой близкие по механизму эффекты развивающихся патологических процессов в тканях миометрия, что позволяет их экстраполировать. Включение данных цитогенетического и гормонального статуса в разработанную модель прогноза риска развития миомы матки является актуальным и значимым для задач формирования групп риска развития нарушений здоровья у работниц, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих мутагенные и репротоксичные элементы.

Выводы:

1. Генотоксические и цитотоксические показатели в цитограмме буккального эпителия встречаются достоверно чаще у женщин, подвергающихся воздействию промышленных аэрозолей, содержащих мутагенные и репротоксичные элементы, по сравнению с контролем.

2. Риск развития миомы матки может быть рассчитан с применением математической модели, включающей генотоксические и цитотоксические показатели.

3. Расчет параметров модели, включающей генотоксические показатели прогноза и, прежде всего,

такие переменные, как микроаденомы и протрузии, играют решающую роль в идентификации факторов риска развития миомы матки.

4. Целесообразно продолжить исследование в данном направлении с введением в модели показателей гормонального статуса.

5. Данные модели актуальны для задач формирования групп риска развития нарушений здоровья

у работниц, подвергающихся воздействию аэрозолей, содержащих мутагенные и репротоксичные элементы.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Этиология, патогенез и морфологические варианты миомы матки (обзор литературы) / Н.С. Аверкин, М.Г. Федорова, Ж.С. Вишнякова, О.П. Евсеева, Т.В. Пряженцева // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2023. – № 3 (67). – С. 172–187. DOI: 10.21685/2072-3032-2023-3-17
2. The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system / J. Pan, P. Liu, X. Yu, Z. Zhang, J. Liu // Front. Endocrinol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1324993. DOI: 10.3389/fendo.2023.1324993
3. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Миома матки у пациенток пременопаузального периода // Медицинский совет. – 2019. – № 13. – С. 123–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-123-128
4. Кудрина Е.А., Бабурин Д.В. Миома матки: современные аспекты патогенеза и лечения (клиническая лекция) // Архив акушерства и гинекологии им. В.Ф. Снегирева. – 2016. – Т. 3, № 1. – С. 4–10. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-4-10
5. Нарицына Ю.Н., Липатов Г.Я., Адриановский В.И. К вопросу о распространенности предопухолевых заболеваний и опухолей половой сферы среди женщин, занятых на разных этапах получения рафинированной меди // Фундаментальные исследования. – 2006. – № 12. – С. 85–86.
6. Миома матки: взгляд на проблему / Р.А. Карамян, И.М. Ордянец, В.А. Хорольский, Д.Р. Асатрян // Медицинский вестник Юга России. – 2022. – Т. 13, № 2. – С. 18–25. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25
7. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids // Int. J. Mol. Sci. – 2021. – Vol. 22, № 16. – P. 8483. DOI: 10.3390/ijms22168483
8. Цитогенетические маркеры и гигиенические критерии хромосомных нарушений у населения и работников в условиях воздействия химических факторов с мутагенной активностью (на примере металлов, ароматических углеводородов, формальдегида) / Н.В. Зайцева, М.А. Землянова, В.Б. Алексеев, С.Г. Щербина. – Пермь: Книжный формат, 2013. – 222 с.
9. Цитоморфологический анализ эксфолиативных клеток буккального эпителия у работников, имеющих контакт с пестицидами / Н.А. Илюшина, Ю.В. Демидова, М.А. Макарова, А.Г. Илюшин, О.В. Егорова, И.В. Березняк, Ю.А. Резавова // Токсикологический вестник. – 2021. – Т. 29, № 4. – С. 22–29. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-29-4-22-29
10. The micronucleus test for the oral mucosa: Global trends and new questions / M. Benvindo-Souza, R.A. Assis, E.A. Santos Oliveira, R.E. Borges, L.R. de Souza Santos // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2017. – Vol. 24, № 36. – P. 27724–27730. DOI: 10.1007/s11356-017-0727-2
11. Is micronucleus assay in oral exfoliated cells a suitable tool for biomonitoring children exposed to environmental pollutants? A systematic review / I.T. Malacarne, D.V. De Souza, M.E. Suarez Alpire, A.C.F. Souza, A.C.M. Renno, D.A. Ribeiro // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2021. – Vol. 28, № 46. – P. 65083–65093. DOI: 10.1007/s11356-021-16810-1
12. Ермолаева С.В., Иванов Е.О. Анализ цитогенетического статуса детей и подростков, проживающих на территориях с разной экологической обстановкой // Теоретическая и прикладная экология. – 2022. – № 2. – С. 234–240. DOI: 10.25750/1995-4301-2022-2-234-240
13. Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies / D. Consonni, S. De Matteis, A.C. Pesatori, P.A. Bertazzi, A.C. Olsson, H. Kromhout, S. Peters, R.C.H. Vermeulen [et al.] // Int. J. Cancer. – 2015. – Vol. 136, № 2. – P. 360–371. DOI: 10.1002/ijc.28986
14. The HUman MicroNucleus project on exfoLiated buccal cells (HUMN (XL)): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol / S. Bonassi, E. Coskun, M. C. Lando, C. Bolognesi, S. Burgaz, N. Holland, M. Kirsh-Volders [et al.] // Mutat. Res. – 2011. – Vol. 728, № 3. – P. 88–97. DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.06.005
15. Сычева Л.П. Цитогенетический мониторинг для оценки безопасности среды обитания человека // Гигиена и санитария. – 2012. – № 6. – С. 68–72.
16. Буккальный эпителий как отражение физиологических и патофизиологических процессов / А.Г. Прошин, Н.А. Дурнова, В.Н. Сальников, М.Н. Курчатова, Н.В. Сальников // Вестник медицинского института «Реавиз»: реабилитация, врач и здоровье. – 2019. – № 1 (37). – С. 74–78.
17. Возрастные особенности буккального эпителия практически здоровых людей / В.В. Базарный, Ю.В. Мандра, А.П. Сиденкова, Л.Г. Полушина, А.Ю. Максимова, Е.А. Семенцова, Е.Н. Светлакова, Н.Ю. Насретдинова, А.Ю. Котикова // Клиническая лабораторная диагностика. – 2022. – Т. 67, № 6. – С. 345–349. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349
18. Micronucleus assay in exfoliated buccal epithelial cells using liquid based cytology preparations in building construction workers / P. Arul, S. Smitha, S. Masilamani, S. Akshatha // Iran J. Pathol. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 30–37.
19. Buccal micronucleus assay in human populations from Sicily (Italy) exposed to petrochemical industry pollutants / S. Federico, V. Vitale, N. La Porta, S. Saccone // Environ. Sci. Pollut. Res. Int. – 2019. – Vol. 26, № 7. – P. 7048–7054. DOI: 10.1007/s11356-019-04193-3
20. Evaluation of micronucleus in exfoliated buccal epithelial cells using liquid-based cytology preparation in petrol station workers / P. Arul, S. Shetty, S. Masilamani, C. Akshatha, B.J.N. Kumar // J. Indian J. Med. Paediatr. Oncol. – 2017. – Vol. 38, № 3. – P. 273–276. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_26_16
21. Early genotoxic damage through micronucleus test in exfoliated buccal cells and occupational dust exposure in construction workers: A cross-sectional study in L'Aquila, Italy / S. Leonardi, A.M. Poma, S. Colafarina, F. D'Aloisio, M. Scatigna,

O. Zarivi, R. Mastrantonio, L. Tobia, L. Fabiani // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2020. – Vol. 203. – P. 110989. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110989

22. Калаев В.Н., Артюхов В. Г., Нечаева М.С. Частота встречаемости клеток с морфологически аномальными ядрами в буккальном эпителии человека при разных способах окрашивания // *Цитология.* – 2012. – Т. 54, № 1. – С. 78–84.

23. Metals exposures and DNA methylation: Current evidence and future directions / E.R. Elkin, C. Higgins, M.T. Aung, K.M. Bakulski // *Curr. Environ. Health Rep.* – 2022. – Vol. 9, № 4. – P. 673–696. DOI: 10.1007/s40572-022-00382-4

24. Copper and lead exposures disturb reproductive features of primary endometrial stromal and epithelial cells / S. Pérez-Debén, R. Gonzalez-Martin, A. Palomar, A. Quiñero, S. Salsano, F. Dominguez // *Reprod. Toxicol.* – 2020. – Vol. 93. – P. 106–117. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.01.008

25. Blood cadmium and volume of uterine fibroids in premenopausal women / S. Ye, H.W. Chung, K. Jeong, Y.-A. Sung, H. Lee, S.Y. Park, H. Kim, E.-H. Na // *Ann. Occup. Environ. Med.* – 2017. – Vol. 29. – P. 22. DOI: 10.1186/s40557-017-0178-8

26. Петрашова Д.А. Цитогенетические особенности буккального эпителиа у школьников старшего возраста, проживающих в высоких и средних широтах // *Клиническая лабораторная диагностика.* – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 229–233. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-229-233

27. Effects of endocrine-disrupting heavy metals on human health / D. Liu, Q. Shi, C. Liu, Q. Sun, X. Zeng // *Toxics.* – 2023. – Vol. 11, № 4. – P. 322. DOI: 10.3390/toxics11040322

Метод буккальных цитограмм для задач выделения групп риска развития миомы матки у работниц металлургического производства / Р.Р. Сахаутдинова, Т.В. Бушуева, В.Г. Панов, В.И. Адриановский, В.Б. Гурвич // Анализ риска здоровью. – 2024. – № 3. – С. 104–112. DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.11

UDC 613.60-055.2: 669.33

DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.11.eng



Research article

PREDICTING THE RISK OF UTERINE FIBROIDS IN FEMALE COPPER SMELTER WORKERS BY CYTOGENETIC ABNORMALITIES OF BUCCAL EPITHELIUM

R.R. Sakhautdinova¹, T.V. Bushueva¹, V.G. Panov², V.I. Adrianovsky¹, V.B. Gurvich¹

¹Yekaterinburg Medical Research Center for Prophylaxis and Health Protection in Industrial Workers, 30 Popov St., Yekaterinburg, 620014, Russian Federation

²Institute of Industrial Ecology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 20A Sofia Kovalevskaya St., Yekaterinburg, 620108, Russian Federation

Exposure to adverse occupational factors increases the risk of diseases of the reproductive system. Long-term studies have shown a high prevalence of uterine fibroids among all diseases of the reproductive system in women exposed to occupational hazards in industry. The occurrence of fibroids, having such complications as menorrhagia, pain in the pelvic area, and infertility, hampers performance and diminishes the quality of life. The risk of genetic mutations in cells playing a key role in the development of fibroids is raised by inhalation of industrial aerosols containing metals possessing mutagenic and carcinogenic potencies. Cytology of the buccal epithelium can be used as a method objectively indicating the genetic risk.

© Sakhautdinova R.R., Bushueva T.V., Panov V.G., Adrianovsky V.I., Gurvich V.B., 2024

Renata R. Sakhautdinova – Candidate of Medical Sciences, Head of the Diagnostic Laboratory Department, Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies (e-mail: sahautdinova@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2726-9259>).

Tatiana V. Bushueva – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Research and Production Association of Laboratory Diagnostic Technologies (e-mail: bushhueva@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-14-58; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5872-2001>).

Vladimir G. Panov – Candidate of Physical and Mathematical Sciences, Leading Researcher (e-mail: vpanov@ecko.uran.ru; tel.: +7 (343) 362-35-14; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6718-3217>).

Vadim I. Adrianovsky – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Laboratory of Epidemiology and Cancer Prevention of the Department of Occupational Medicine (e-mail: adrianovsky@k66.ru; tel.: +7 (343) 253-14-56; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7754-8910>).

Vladimir B. Gurvich – Doctor of Medical Sciences, Scientific Director (e-mail: gurvich@ymrc.ru; tel.: +7 (343) 253-87-54; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6475-7753>).

The purpose of the study was to develop a predictive model for assessing the risk of uterine fibroids in female workers exposed to aerosols containing metal particles at a copper smelter using buccal cytograms.

We examined 47 female workers of a copper smelter, of which 39 formed the main (exposed) group. Uterine fibroids were more frequent in the main group than in the controls (25.6 % versus 0.0 %, $p \leq 0.05$). Genotoxic indicators, such as protrusions and micronuclei, and cytotoxicity indicators were also significantly increased in this group (nuclear vacuolization and cytoplasmic vacuolation were 1.6 times and karyolysis 1.8 times higher compared with the controls, $p \leq 0.05$). We have developed two mathematical models for assessing the risk of uterine fibroids. Model 1 includes variables without restrictions of characteristics, i.e. micronuclei, perinuclear vacuoles, and cytoplasmic vacuolation (AUROC – 0.940), while Model 2 necessarily includes such genotoxic parameters as micronuclei and protrusions (AUROC – 0.883). The 4-member model (M1+M2), which includes both genotoxic (micronuclei and protrusions) and cytotoxic (binucleated cells and cytoplasmic vacuolation) indicators, has the highest significance (AUROC – 0.998).

The results indicate involvement of both genetic and cytotoxic mechanisms in the development of uterine fibroids in female workers exposed to toxic industrial aerosols. The models including both two indicators of genotoxicity (micronuclei and protrusion) and one and/or two cytotoxicity indicators have the greatest predictive value.

Keywords: buccal epithelium, cytology, uterine fibroids, micronucleus test, cytogenetic index, genotoxicity, cytotoxicity, protrusions.

References

1. Averkin N.S., Fedorova M.G., Vishnyakova Zh.S., Evseeva O.P., Pryazhentseva T.V. Etiology, pathogenesis and morphological variants of uterine mimomas (literature review). *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedenii. Povolzhskii Region. Meditsinskie nauki*, 2023, no. 3 (67), pp. 172–187. DOI: 10.21685/2072-3032-2023-3-17 (in Russian).
2. Pan J., Liu P., Yu X., Zhang Z., Liu J. The adverse role of endocrine disrupting chemicals in the reproductive system. *Front. Endocrinol.*, 2024, vol. 14, pp. 1324993. DOI: 10.3389/fendo.2023.1324993
3. Dobrokhotova Yu.E., Ilina I.Yu. Uterine fibroids in premenopausal women. *Meditsinskii sovet*, 2019, no. 13, pp. 123–128. DOI: 10.21518/2079-701X-2019-13-123-128 (in Russian).
4. Kudrina E.A., Baburin D.V. Uterine myoma: Modern aspects of pathogenesis and treatment (clinical lecture). *Arkhiv akusherstva i ginekologii im. V.F. Snegireva*, 2016, vol. 3, no. 1, pp. 4–10. DOI: 10.18821/2313-8726-2016-3-1-4-10 (in Russian).
5. Naritsyna Yu.N., Lipatov G.Ya., Adrianovskii V.I. K voprosu o rasprostranennosti predopukholevykh zabolevanii i opukholei polovoi sfery sredi zhenshchin, zanyatykh na raznykh etapakh polucheniya rafinirovannoi medi [On the prevalence of pre-tumor diseases and genital tumors among women employed at different stages of copper refining]. *Fundamental'nye issledovaniya*, 2006, no. 12, pp. 85–86 (in Russian).
6. Karamyan R.A., Ordnyats I.M., Khorolskiy V.A., Asatryan D.R. Uterine fibroids: A look at the problem. *Meditsinskii vestnik Yuga Rossii*, 2022, vol. 13, no. 2, pp. 18–25. DOI: 10.21886/2219-8075-2022-13-2-18-25 (in Russian).
7. Machado-Lopez A., Simón C., Mas A. Molecular and cellular insights into the development of uterine fibroids. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, vol. 22, no. 16, pp. 8483. DOI: 10.3390/ijms22168483
8. Zaitseva N.V., Zemlyanova M.A., Alekseev V.B., Shcherbina S.G. Tsitogeneticheskie markery i gigenicheskie kriterii khromosomnykh narushenii u naseleniya i rabotnikov v usloviyakh vozdeistviya khimicheskikh faktorov s mutagennoi aktivnost'yu (na primere metallov, aromatischeskikh uglevodorodov, formal'degida) [Cytogenetic markers and hygienic criteria for chromosomal disorders in the population and workers exposed to chemical factors with mutagenic activity (on the example of metals, aromatic hydrocarbons, and formaldehyde)]. Perm, Knizhnyi format Publ., 2013, 222 p. (in Russian).
9. Ilyushina N.A., Demidova Yu.V., Makarova M.A., Ilyushin A.G., Egorova O.V., Bereznyak I.V., Revazova Yu.A. Cytogenetic analysis in exfoliated buccal epithelial cells of the workers who come into contact with pesticides. *Toksikologicheskii vestnik*, 2021, vol. 29, no. 4, pp. 22–29. DOI: 10.36946/0869-7922-2021-29-4-22-29 (in Russian).
10. Benvindo-Souza M., Assis R.A., Santos Oliveira E.A., Borges R.E., de Souza Santos L.R. The micronucleus test for the oral mucosa: Global trends and new questions. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2017, vol. 24, no. 36, pp. 27724–27730. DOI: 10.1007/s11356-017-0727-2
11. Malacarne I.T., De Souza D.V., Suarez Alpire M.E., Souza A.C.F., Renno A.C.M., Ribeiro D.A. Is micronucleus assay in oral exfoliated cells a suitable tool for biomonitoring children exposed to environmental pollutants? A systematic review. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2021, vol. 28, no. 46, pp. 65083–65093. DOI: 10.1007/s11356-021-16810-1
12. Ermolaeva S.V., Ivanov E.O. Analysis of the cytogenetic status of children and adolescents in the living in areas with different environmental conditions. *Teoreticheskaya i prikladnaya ekologiya*, 2022, no. 2, pp. 234–240. DOI: 10.25750/1995-4301-2022-2-234-240 (in Russian).
13. Consonni D., De Matteis S., Pesatori A.C., Bertazzi P.A., Olsson A.C., Kromhout H., Peters S., Vermeulen R.C.H. [et al.]. Lung cancer risk among bricklayers in a pooled analysis of case-control studies. *Int. J. Cancer*, 2015, vol. 136, no. 2, pp. 360–371. DOI: 10.1002/ijc.28986
14. Bonassi S., Coskun E., Ceppi M., Lando C., Bolognesi C., Burgaz S., Holland N., Kirsh-Volders M. [et al.]. The HUMAN MicroNucleus project on exfoliated buccal cells (HUMN(XL)): The role of life-style, host factors, occupational exposures, health status, and assay protocol. *Mutat. Res.*, 2011, vol. 728, no. 3, pp. 88–97. DOI: 10.1016/j.mrrev.2011.06.005
15. Sycheva L.P. Cytogenetic monitoring for assessment of safety of environmental health. *Gigiena i sanitariya*, 2012, no. 6, pp. 68–72 (in Russian).
16. Proshin A.G., Durnova N.A., Salnikov V.N., Kurchatova M.N., Salnikov N.V. Buccal epithelium as a marker of physiological and pathophysiological processes. *Vestnik meditsinskogo instituta "Reaviz": reabilitatsiya, vrach i zdorov'e*, 2019, no. 1 (37), pp. 74–78 (in Russian).

17. Bazarnyi V.V., Mandra Yu.V., Sidenkova A.P., Polushina L.G., Maksimova A.Yu., Sementsova E.A., Svetlakova E.N., Nasretdinova N.Yu., Kotikova A.Yu. Age features of buccal epithelium in practically healthy people. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2022, vol. 67, no. 6, pp. 345–349. DOI: 10.51620/0869-2084-2022-67-6-345-349 (in Russian).
18. Arul P., Smitha S., Masilamani S., Akshatha S. Micronucleus assay in exfoliated buccal epithelial cells using liquid based cytology preparations in building construction workers. *Iran J. Pathol.*, 2018, vol. 13, no. 1, pp. 30–37.
19. Federico S., Vitale V., La Porta N., Saccone S. Buccal micronucleus assay in human populations from Sicily (Italy) exposed to petrochemical industry pollutants. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.*, 2019, vol. 26, no. 7, pp. 7048–7054. DOI: 10.1007/s11356-019-04193-3
20. Arul P., Shetty S., Masilamani S., Akshatha C., Kumar B.J.N. Evaluation of micronucleus in exfoliated buccal epithelial cells using liquid-based cytology preparation in petrol station workers. *Indian J. Med. Paediatr. Oncol.*, 2017, vol. 38, no. 3, pp. 273–276. DOI: 10.4103/ijmpo.ijmpo_26_16
21. Leonardi S., Poma A.M., Colafarina S., D'Aloisio F., Scatigna M., Zarivi O., Mastrantonio R., Tobia L., Fabiani L. Early genotoxic damage through micronucleus test in exfoliated buccal cells and occupational dust exposure in construction workers: A cross-sectional study in L'Aquila, Italy. *Ecotoxicol. Environ. Saf.*, 2020, vol. 203, pp. 110989. DOI: 10.1016/j.ecoenv.2020.110989
22. Kalaev V.N., Artyukhov V.G., Nechaeva M.S. The effect of nuclear dyes on the frequency of aberrations in mucosal cells of humans. *Tsitologiya*, 2012, vol. 54, no. 1, pp. 78–84 (in Russian).
23. Elkin E.R., Higgins C., Aung M.T., Bakulski K.M. Metals exposures and DNA methylation: Current evidence and future directions. *Curr. Environ. Health Rep.*, 2022, vol. 9, no. 4, pp. 673–696. DOI: 10.1007/s40572-022-00382-4
24. Pérez-Deben S., Gonzalez-Martin R., Palomar A., Quiñonero A., Salsano S., Dominguez F. Copper and lead exposures disturb reproductive features of primary endometrial stromal and epithelial cells. *Reprod. Toxicol.*, 2020, vol. 93, pp. 106–117. DOI: 10.1016/j.reprotox.2020.01.008
25. Ye S., Chung H.W., Jeong K., Sung Y.-A., Lee H., Park S.Y.-, Kim H., Ha E.-H. Blood cadmium and volume of uterine fibroids in premenopausal women. *Ann. Occup. Environ. Med.*, 2017, vol. 29, pp. 22. DOI: 10.1186/s40557-017-0178-8
26. Petrashova D.A. Buccal epithelium cytogenetic status in schoolchildren living in high and middle latitudes. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*, 2019, vol. 64, no. 4, pp. 229–233. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-4-229-233 (in Russian).
27. Liu D., Shi Q., Liu C., Sun Q., Zeng X. Effects of endocrine-disrupting heavy metals on human health. *Toxics*, 2023, vol. 11, no. 4, pp. 322. DOI: 10.3390/toxics11040322

Sakhautdinova R.R., Bushueva T.V., Panov V.G., Adrianovsky V.I., Gurvich V.B. Predicting the risk of uterine fibroids in female copper smelter workers by cytogenetic abnormalities of buccal epithelium. Health Risk Analysis, 2024, no. 3, pp. 104–112. DOI: 10.21668/health.risk/2024.3.11.eng

Получена: 13.07.2024

Одобрена: 16.09.2024

Принята к публикации: 27.09.2024