

УДК 612.648: 614.75: 614.715: 618.29: 618.33

Казанцева Е.В., Мочалова М.Н., Терешков П.П.

**УРОВЕНЬ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ЭКСПОЗИЦИИ  
К НЕКОТОРЫМ ОСОБО ОПАСНЫМ ОРГАНИЧЕСКИМ СОЕДИНЕНИЯМ  
(БЕНЗ(А)ПИРЕНУ, СТИРОЛУ И ФОРМАЛЬДЕГИДУ) У БЕРЕМЕННЫХ  
С СИНДРОМОМ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА**

ГБОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия

**Резюме.** Проведено определение экспозиции к бенз(а)пирену и его метаболиту 1-гидроксипирену, стиролу и формальдегиду у беременных женщин с синдромом задержки роста плода и у их новорожденных. Выявлены взаимосвязи между указанными соединениями и массой тела новорожденного. Сравнительный анализ показателей органических веществ между группами у беременных женщин и новорожденных показал, что у женщин с ЗРП значения бенз(а)пирена были в 2 раза выше, чем в контрольной группе. Уровень 1-гидроксипирена у беременных женщин и новорожденных между группами менялся аналогично, с увеличением в исследуемой группе на 45,6% и 37,8% соответственно. У обследуемых группы с задержкой роста плода, наблюдался резкий подъем концентрации стирола, на 75,0% превышала такую у беременных группы контроля, а также в 2 раза была выше у их детей, в отличие от новорожденных с нормальным весом. Содержание формальдегида у матерей исследуемой группы было в 3 раза выше, чем в группе контроля, однако, данный показатель у новорожденных значимо не менялся. Выявлена выраженная обратная зависимость между уровнем всех исследуемых токсикантов и массой новорожденного.

**Ключевые слова:** бензапирен, стирол, формальдегид, беременность, задержка роста плода (ЗРП), малый вес новорожденного, масса тела при рождении.

Kazantseva E.V., Mochalova M.N., Tereshkov P.P.

**LEVEL PRENATAL EXPOSURES CERTAIN PARTICULARLY HAZARDOUS ORGANIC  
COMPOUNDS (BENZO (A) PYRENE, STYRENE AND FORMALDEHYDE) IN PREGNANT WOMEN  
WITH FETAL GROWTH RETARDATION**

**Summary.** A determination of exposure to benzo (a) pyrene and its metabolites 1-gidroksipirenu, styrene and formaldehyde in pregnant women with fetal growth retardation syndrome and their newborns. The relationships between these compounds and the body weight of the newborn. Comparative analysis of the organic substances between groups of pregnant women and infants showed that women with SoG values of benz (a) pyrene were 2-fold higher than in the control group. Level 1-hydroxypyrene in pregnant women and newborns between the two groups have a similar, with an increase in the study group by 45.6% and 37.8%, respectively. We surveyed the group with growth retardation of the fetus, there was a sharp rise in the concentration of styrene, 75.0% higher than that of the control group of pregnant women, as well as a factor of 2 was higher than that of their children, as opposed to infants of normal weight. The formaldehyde content in mothers of the study group was 3 times higher than in the control group, however, the figure in the newborn was not significantly changed. Found a significant inverse relationship between the level of all investigated toxicants and weight of the newborn.

**Keywords:** benzopyrene, styrene, formaldehyde, pregnancy, fetal growth retardation, low birth weight, birth weight.

**Введение.** Современные негативные тенденции в изменении состояния среды обитания ставят научную проблему «окружающая среда – здоровье человека» в разряд наиболее значимых и требующих незамедлительного решения [13].

Перинатальная медицина легла в основу улучшения здоровья будущего поколения во всех странах мира. В конце XX века медицина перешла от простого стремления элементарно снизить перинатальную смертность (ПС) к главной цели – улучшить здоровье плода и новорожденного, путем снижения перинатальной заболеваемости [2, 11, 12, 14].

Репродуктивное здоровье необходимо рассматривать, как конечный результат влияния социальных, медицинских, экологических и биологических факторов, так как репродуктивная система женщины очень чувствительна к неблагоприятным факторам среды

любого происхождения и интенсивности [1, 4, 5, 8, 10]. Нарушения состояния репродуктивной системы считаются одним из интегральных показателей санитарно-эпидемиологического неблагополучия территории и отражают степень агрессивности окружающей среды [1].

Технологический прогресс, интенсивное развитие промышленности, использование автомобильного, железнодорожного транспортов, широкое применение полимерных и синтетических материалов в строительстве и быту привели к загрязнению окружающей и жилой среды человека. С гигиенической точки зрения весьма важным недостатком материалов на основе полимеров является их свойство к выделению в процессе эксплуатации в воздушную среду низкомолекулярных химических веществ. Такими веществами могут быть свободны мономеры, продукты старения и деструкции, которые могут негативно влиять на организм и поэтому имеют важное значение в формировании условий проживания населения [6, 9]. Наиболее распространенными компонентами полимерных материалов, которые входят в их рецептур, является фенол, стирол и формальдегид. Основным загрязнителем воздуха жилых помещений считается формальдегид, потому что его концентрации в большинстве случаев превышают ПДК во много раз.

Результаты гигиенических и клинических наблюдений свидетельствуют о том, что антропогенные химические вещества вызывают изменения метаболизма и функций ряда органов и систем, повышать уровень заболеваемости и смертности, в том числе перинатальной и детской. Особое влияние на метаболические процессы оказывают ксенобиотики, относящиеся к группе полиароматических углеводородов (ПАУ), формальдегида, стирола.

В последние годы большое количество исследований посвящено изучению влияния комплекса факторов окружающей среды на здоровье населения, но остаются недостаточно изученными аспекты комплексного влияния поллютантов на развитие плода. До сих пор не существует референтных значений концентраций антропогенных веществ, для оценки их риска для здоровья населения.

**Целью работы** являлось оценить уровень бенз(а)пирен его метаболита 1-гидроксипирен, стирола и формальдегида у беременных женщин и новорожденных, а так же выявить взаимосвязи между указанными соединениями и массой тела новорожденного.

**Материалы и методы.** В популяционное одномоментное исследование были рекрутированы 242 родильницы, отобранные случайным образом из популяции беременных женщин, поступивших для родоразрешения в родильные дома г. Читы, родившие на сроке более 35 недель гестации. Критериями включения были возраст от 20 до 40 лет и проживание в г. Чита не менее 5 лет. Женщины с пороками развития плода, многоплодием, не включались в исследование. Все пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании. На основании массы тела новорожденных были сформированы 2 группы: группа 1 (n=108) – пары мать-новорожденный с малым весом новорожденного (МВН) для соответствующего гестационного возраста, группа 2 (n=134) – пары мать-новорожденный с нормальным весом новорожденного (НВН) для соответствующего гестационного возраста. Малый вес новорожденного для соответствующего гестационного возраста устанавливался, если масса тела при рождении была ниже 10-го перцентиля распределения массы для данного гестационного возраста (МКБ-10, P05.0). Гестационный возраст рассчитывался путем вычитания даты первого дня последней менструации из даты родов. Первый день последней менструации устанавливался путем опроса родильниц, а также рассчитывался путем сопоставления данных ультразвукового исследования (УЗИ), проведенного в первом триместре беременности. Масса новорожденных замерялась при помощи электронных весов с точностью 10 г.

Производилось анкетирование пациенток с уточнением демографических, клинико-анамнестических и наследственных факторов риска развития МВН. Информация о весе и росте пациенток в 1-ом триместре беременности извлекалась из обменных карт родильниц. В качестве возможных факторов риска МВН рассматривались следующие: возраст, социальный статус, образование, курение, прием алкоголя, профессиональные вредности, диета, ги-

некологические и соматические заболевания, осложнения и заболевания во время настоящей беременности.

Аналитические методы.

*Стандарты и реактивы:* бенз(а)пирен (Aldrich), 1-гидроксипирен (Sigma), стирол (Sigma), формальдегид (Sigma),  $\beta$ -глюкоронидаза (Sigma), натрия ацетат (Sigma), уксусная кислота (ICN), ацетонитрил of HPLC grade (Panreac), гексан (Merk), метанол (Merk), 2,4-динитрофенилгидразин (Merk). Стандарты растворяли в метаноле по 100 нг/мкл и хранили в холодильнике при +4<sup>0</sup>С. Ацетатный буфер 0.1 М с рН 5.0 готовили смешиванием натрия ацетата и уксусной кислоты в соответствующих пропорциях [13]. Содержание органических веществ определяли на высокоэффективном жидкостном хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu, Япония) и газовом хроматографе Кристалл-2000м (Хроматек, Россия) с пламенно-ионизационным детектором. Компьютерная программа для управления хроматографом и анализа хроматограмм «LabSolutions» версия 1.24 SP1 (Shimadzu, Япония) Компьютерная программа для управления хроматографом и анализа хроматограмм «Аналитика» версия 2.6 (Хроматек, Россия). Колонка CP-SIL-5CB (30 м, 0.20 мм в.д., 0.25 нм пленка) (Chrompack) стандартными запатентованными методиками [7, 15, 16].

У беременных женщин кровь забирали из кубитальной вены в пробирку с активатором свертывания VACUTAINER (BD), центрифугировали 10 мин при 3000 об/мин и отбирали по 1 мл сыворотки в 5-мл полипропиленовые пробирки с овальным дном для каждого анализата. У новорожденных аналогично отбирали пуповинную кровь по 1 мл. Биологический материал замораживали и хранили в морозильнике при -20<sup>0</sup>С.

Содержание бенз(а)пирена и его метаболита 1-гидроксипирена определяли с использованием метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [15]. Для определения бенз(а)пирена биологический материал (1,0 мл) экстрагировали 5 мл гексана, органический слой отбирали, упаривали досуха в токе азота, растворяли в 100 мкл ацетонитрила и анализировали с помощью ВЭЖХ. Для определения метаболита 1-гидроксипирена биологический материал предварительно подвергали ферментативному гидролизу с  $\beta$ -глюкоронидазой в ацетатном буфере. Затем проводили твердофазную экстракцию на картриджах C18(2) (MN) 200 мг. Твердофазная экстракция осуществлялась с помощью манифолда на 12 картриджах (Merck) и вакуумного насоса KNF Lab (KNF). Полученные экстракты анализировали с помощью ВЭЖХ. В качестве элюента использовали градиент ацетонитрила в воде от 30 до 55 %; параметры флюориметрической детекции для бенз(а)пирена ex287-em401 нм, для 1-гидроксипирена - ex237-em384 нм.

Определение содержания стирола в биологическом материале проводили методом газовой хроматографии с предварительной экстракцией пентаном [16].

Измерение концентрации формальдегида выполняют методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с использованием УФ-детектора [7]. Методика основана на предварительном переводе формальдегида в 2,4-динитрофенилгидразон формальдегида, экстракции продукта дериватизации из биологического материала гексаном, упаривании гексанового экстракта, растворении упаренного остатка в ацетонитриле и анализе на жидкостном хроматографе. Длина волны УФ-детекции – 365 нм.

Статистическую обработку полученного материала проводили с использованием пакетов STATISTICA 10 для Windows (США). Проверку на нормальность распределения количественных показателей проводили с использованием критерия Шапиро-Уилка. Так как все изучаемые показатели не подчинялись нормальному закону распределения, применяли непараметрические методы: описательная статистика представлена медианой и межквартильным интервалом; сравнение независимых выборок проводили с помощью критерия Манна-Уитни для парных признаков. В зависимости от поставленных задач в работе применяли корреляционный (ранговая корреляция по Спирмену) и дискриминантный анализ. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования.** Сравнительный анализ показателей органических веществ между группами у беременных женщин и новорожденных показал, что у женщин 1-ой

группы значения бенз(а)пирена были выше, чем у обследованных 2-ой группы на 55,3% ( $p=0,024$ ) и 50,0% ( $p=0,019$ ) соответственно (табл. 1). Уровень 1-гидроксипирена у беременных женщин и новорожденных между группами менялся аналогично, так в группе 1 он был выше на 45,6% ( $p=0,009$ ) и 37,8% ( $p=0,031$ ) соответственно относительно группы 2. Содержание бенз(а)пирена и его метаболита у новорожденных было ниже чем матерей и составило для первой группы 40,9% и 68,2% соответственно, для группы 2 - 42,4% и 72,6% соответственно (табл. 1).

У обследуемых первой группы наблюдался резкий подъем концентрации стирола, которая на 75,0% ( $p=0,017$ ) превышала таковую у беременных женщин группы 2, а также в 2 раза ( $p=0,014$ ) была выше, чем у новорожденных группы родившихся с нормальным весом (табл. 2). Кроме того, высоким было содержание формальдегида у матерей и составило 265,0% ( $p=0,001$ ) от показателей группы 2, однако, данный показатель у новорожденных значимо не менялся. Тем не менее, показатели стирола и формальдегида у новорожденных были ниже, чем у матерей, так для первого вещества в обследованных группах составил 18,7% и 16,2% соответственно, а для второго соединения – 16,0% и 32,5% соответственно (табл. 2).

Таблица 1

Уровни бенз(а)пирена, его метаболита – 1-гидроксипирена в сыворотке крови у матери и пуповинной крови новорожденных (Ме (25-й; 75-й))

	Бенз(а)пирен, нг/мл		1-гидроксипирен, нг/мл	
	Женщины	Новорожденные	Женщины	Новорожденные
Группа 1, n=108	1,32 (0,71; 2,23) $p=0,024$	0,54 (0,42; 1,04) $p=0,019$	1,98 (1,59; 2,86) $p=0,009$	1,35 (1,03; 2,12) $p=0,031$
Группа 2, n=134	0,85 (0,53; 1,35)	0,36 (0,16; 0,63)	1,36 (1,06; 1,63)	0,98 (0,75; 1,20)

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости различий между группами.

Таблица 2

Содержание стирола, формальдегида в сыворотке крови у матери и пуповинной крови новорожденных (Ме (25-й; 75-й))

	Стирол, нг/л		Формальдегид, мкл/мл	
	Женщины	Новорожденные	Женщины	Новорожденные
Группа 1, n=108	138,11 (99,34; 211,53) $p=0,017$	25,84 (16,62; 42,40) $p=0,014$	4,24 (2,50; 6,47) $p=0,001$	0,68 (0,40; 1,01)
Группа 2, n=134	78,90 (59,09; 104,46)	12,75 (6,02; 19,31)	1,60 (1,29; 2,23)	0,52 (0,34; 1,67)

Примечание: n - число обследованных; p - уровень статистической значимости различий между группами.

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между массой плода и уровнем поллютантов в сыворотке крови у женщин и новорожденных

	Коэффициент корреляции, R	p – уровень
1-гидроксипирен, женщины	-0,372046	0,000000
Бенз(а)пирен, женщины	-0,211209	0,000946
1-гидроксипирен, новорожденные	-0,301909	0,000002
Бенз(а)пирен, новорожденные	-0,201532	0,001626
Стирол, женщины	-0,155541	0,015440
Формальдегид, женщины	-0,612081	0,000000
Стирол, новорожденные	-0,342456	0,000000
Формальдегид, новорожденные	-0,135774	0,034772

На следующем этапе мы провели корреляционный анализ для выявления зависимости между массой плода и уровнем исследуемых опасных органических веществ у беременных женщин и новорожденных. В таблице 3 представлены результаты корреляционного анализа, из которых видно, что присутствует выраженная обратная зависимость между уровнем токсикантов и массой плода.

Исходя из полученных данных, можно заключить, что длительная высокая экспозиция исследуемых химических веществ, приводит к изменению гормонально-метаболического гомеостаза в организме беременной женщины, формируя плацентарную недостаточность и нарушая процессы антенатального роста плода.

### Литература.

1. Верзилина И.Н. Эколого-гигиеническая оценка репродуктивного здоровья женского населения Белгородской области : автореф. дис. . д-ра мед. наук : 14.02.01 / И.Н.Верзилина. – Белгород, 2013. – 58 с.
2. Володин Н. Н. Показатели смертности и рождаемости в Российской Федерации / Н. Н. Володин // Педиатрия. 2006. – № 1. – С. 5-8.
3. Досон Р. Справочник биохимика (пер. с англ.) / Р. Досон, Д. Эллиот, У. Эллиот, К. Джонс. – М., Мир. – 1991 – 466 с.
4. Казанцева Е.В. Влияние антропогенных химических веществ на течение беременности / Е.В.Казанцева, Н.В.Долгушина, И.Н.Ильченко // Акушерство и гинекология. – 2013. – №2. – С. 18-23.
5. Онищенко Г.Г. Актуальные вопросы обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения Российской Федерации / Г.Г.Онищенко // Гигиена и санитария. – 2006. – № 5. – С. 4-10.
6. Онищенко Г.Г. Городская среда и здоровье человека / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2007. – № 5. – С. 3-4.
7. Онищенко Г.Г. Контроль содержания химических соединений и элементов в биологических средах: руководство / Г.Г. Онищенко, Н.В. Зайцева, Т.С. Уланова; под ред. Г.Г. Онищенко. – Пермь: Книжный формат, 2011. – 520 с.
8. Онищенко Г.Г. Обеспечение санитарно-эпидемиологического благополучия детского населения России / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2008. – №2. – С. 72-78.
9. Онищенко Г. Г. Санитарно-эпидемиологические проблемы обращения с отходами производства и потребления в Российской Федерации / Г.Г. Онищенко // Гигиена и санитария. – 2009. – №3. – С. 8-16.
10. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. - М., 2011 [http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload\\_files/upload\\_files/rodovspomozhenie\\_2013\\_0.pdf](http://medlan.samara.ru/sites/default/files/upload_files/upload_files/rodovspomozhenie_2013_0.pdf)
11. Радзинский В. Е. Акушерская агрессия / В. Е. Радзинский. – М. : Изд-во журн. Status Praesens, 2011. – 688 с.
12. Ремнева О. В. Возможности акушерских диагностических технологий в снижении перинатальной заболеваемости и смертности : автореф. дис. . д-ра мед. наук : 14.00.01 / О. В. Ремнева. – Омск, 2011. – 46 с.
13. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации до 2020 года / <http://www.scrf.gov.ru/documents/99.html>
14. Тришкин А.Г. Резервы снижения перинатальной смертности в промышленном регионе (на примере Кемеровской области) : автореф. дис. . д-ра мед. наук : 14.00.01 / А.Г.Тришкин. – М, 2012. – 44 с.
15. Determination of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH) and Their Metabolites in Blood, Feces, and Urine of Rats Orally Exposed to PAH Contaminated Soils / F. J. van Schooten [et al.] // Arch. Environ. Contam. Toxicol. – 1997, vol. 33. – P. 317–322
16. Determination of styrene and styrene-7,8-oxide in human blood by gas chromatography-mass spectrometry / R. Tornero-Velez [et al.] // J. Chromatogr. B. – 2001, vol. 757. – P. 59-68