

АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ЭНДОКРИННОГО ПРОФИЛЯ ЖИТЕЛЕЙ ГОРОДА АРХАНГЕЛЬСКА В ТЕЧЕНИЕ 20 ЛЕТ

Попкова В.А.

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лавёрова Российской академии наук, Архангельск, e-mail: victoria-popcova@yandex.ru

Своеобразная климато-географическая среда Европейского Севера формирует специфический характер состояния здоровья и патологии, высокие требования к адапционному потенциалу организма. Климатические изменения, происходящие в Арктической зоне Российской Федерации, а также меняющиеся со временем социальные и экологические условия могут повлечь за собой модификацию эндокринного профиля населения. В исследовании приняли участие 159 мужчин в возрасте от 22 до 50 лет, постоянно проживающих на территории Арктической зоны Российской Федерации. В статье приводится сравнение результатов исследования содержания гормонов в крови у практически здоровых мужчин – жителей Архангельска по состоянию на 1989–1990 гг. и на 2009 г. Радиомунологическим методом в сыворотке крови определяли уровни кортизола, прогестерона, инсулина, соматотропина, эстрадиола, тестостерона, трийодтиронина, тироксина и тироксинсвязывающего глобулина. Отмечено общее снижение сывороточной концентрации кортизола, тироксина, трийодтиронина, прогестерона, соматотропина. Положительные моменты отмечаются в отсутствии сверхнормативных значений инсулина и увеличении индекса периферической конверсии йодтиронинов, отрицательные – в повышении концентрации эстрадиола в сыворотке крови жителей города Архангельска в 2009 г. относительно данных 1990-х гг.

Ключевые слова: адаптация, Арктическая зона Российской Федерации, гормоны, климатические условия Севера, эндокринный профиль.

ANALYSIS OF CHANGE IN THE ENDOCRINE PROFILE IN RESIDENTS OF ARKHANGELSK FOR 20 YEARS

Popkova V.A.

N. Laverov Federal center for integrated Arctic research, Arkhangelsk, e-mail: victoria-popcova@yandex.ru

The peculiar climatic and geographical environment of the European North forms the specific character of the state of health and pathology, with high requirements for the adaptive potential of the body. Occurring in the Arctic zone of the Russian Federation climatic changes, as well as changing over time social and environmental conditions, may entail a modification of the endocrine profile of the population. The study involved 159 men aged between 22 and 50 years, who are permanently residing in the Arctic territory of the Russian Federation. The article describes the results of a study of the serum hormone levels in apparently healthy men, residents of Arkhangelsk as of 1989-1990 and 2009. The levels of cortisol, progesterone, insulin, growth hormone, estradiol, testosterone, triiodothyronine, thyroxine and thyroxin-binding globulin were determined in serum by the radioimmunoassay. A general decrease in serum concentrations of cortisol, thyroxine, triiodothyronine, progesterone, growth hormone was noted. Positive aspects are noted in the absence of excess insulin values and an increase in the index of peripheral conversion of ioditronins, negative – in an increase in the serum concentration of estradiol in residents of the city of Arkhangelsk in 2009 relative to the data of the nineties.

Keywords: adaptation, Arctic zone of the Russian Federation, hormone, climatic conditions of the North, endocrine profile.

Климатическая экстремальность северных регионов усиливается биогеохимическими факторами, приводящими к формированию географической патологии [1]. Известно, что исходный фон эндокринных показателей у северян отличается от общепринятых среднеширотных нормативов [2]. Природно-климатические факторы, а также социальные и экологические условия жизни населения через изменение биохимических и биофизических процессов на уровне клеток организма влекут за собой появление «полярных» симптомов,

называемых синдромом полярного напряжения [1]. Сообщается, что болезни органов эндокринной системы в группах населения Севера Российской Федерации за десятилетие (1999–2008 гг.) проявили двукратный рост; заболеваемость ими северян в 2008 г. превысила общероссийский уровень соответственно на 13 и 37% [3]. Исследования, проведенные группой ученых [2, 4] в 1990-х гг., показали достоверное увеличение уровня кортизола, основного стрессового гормона, у мужчин-архангелогородцев по сравнению со среднеширотной нормой. Основным источником кортизола служит 17 α -гидроксипрогестерон, который является метаболитом прогестерона и прегненолона. Существуют данные, свидетельствующие о смещении диапазона колебаний значений прогестерона в крови у мужчин города Архангельска в сторону больших значений относительно общепринятых пределов с повышенной частотой регистрации высоких значений. Исследования показали, что прогестерон выполняет защитную функцию при возникновении стресса путем уравнивания выработки кортизола.

Также было доказано, что активизация коры надпочечников у человека в климатических условиях Севера сочетается с модификацией функционирования системы «гипофиз – щитовидная железа» и минимизацией функции звена фоллитропин – тестостерон при дисфункции гормоногенеза лютропина [2, 5]. Сообщалось, что диапазоны содержания трийодтиронина расширены относительно общепринятой нормы, а тироксина – смещены в сторону высоких величин [2, 4]. Тиреоидные гормоны ограничивают стрессовую реакцию как на ее начальном этапе – активации симпатической нервной системы – за счет стимуляции тормозных медиаторов головного мозга, так и на последующем – реакции «битвы-бегства», представляющей собой мобилизацию энергетических и пластических ресурсов для обеспечения ими адаптационных реакций организма, в связи со способностью повышать эффективность их использования, а также установлением под влиянием йодтиронинов новых гормональных соотношений при стрессе [6].

Половые гормоны, помимо своего основного предназначения, заключающегося в обеспечении функционирования системы репродукции, играют важнейшую роль в ответе на экстремальные воздействия внешней среды и адаптации организма [7]. У жителей Севера, жизнедеятельность которых протекает в условиях хронической тканевой гипоксии как составной части синдрома «полярного напряжения», отмечаются функционально адекватные реакции со стороны гормональной системы, выражающиеся в том числе в значительном увеличении уровня секретируемого эстрадиола [7]. Тестостерон способствует поддержанию адекватного ответа организма на стрессовые воздействия. В экспериментах на животных установлено, что тестостерон ингибирует гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальный ответ на стресс, тогда как эстрогены облегчают его [7]. В экстремальной среде обитания

более чувствительным показателем функциональной напряженности является соотношение (индекс) тестостерон/эстрадиол, изменение которого может свидетельствовать о более ранних проявлениях нарушения их баланса [8].

По данным прошлых лет отмечается, что концентрация соматотропина у жителей Архангельска значительно снижена относительно рекомендуемых пределов. Этот гормон также является звеном стресс-реализующей системы, участвующим в формировании адаптивных реакций в ответ на действие экстремальных факторов.

Сообщается, что у жителей Севера отмечается повышенная мобилизация энергетических и структурных ресурсов организма при переключении метаболизма с «углеводного» типа на белково-липидный [9], в связи с чем уровень инсулина снижается. Большое значение активации липидного обмена на Севере определяется тем, что липиды (фосфолипиды, жирные кислоты и холестерин) играют важную регуляторную роль в адаптации к низким температурам окружающей среды путем изменения вязкости мембран клеток [9]. В литературе показано, что содержание инсулина у жителей Архангельской области смещено в сторону низких значений относительно рекомендуемых среднеширотных нормативов. Такое смещение может носить адаптационный характер, в том числе как целесообразный механизм перехода на новый уровень регуляции, при котором необходимый метаболический эффект достигается при несколько повышенном содержании глюкокортикоидов [2]. В качестве дополнительного параметра в данной работе используется показатель напряженности процессов катаболизма, определяемый соотношением уровней кортизола и инсулина.

Указанные выше гормоны играют роль в обеспечении адаптационного ответа организма на стрессорное воздействие, которым является проживание в экстремальных климато-географических условиях, в связи с чем было актуально проанализировать сывороточное содержание этих показателей. Однако наряду с сывороточными показателями для более качественного анализа используются соотношения (индексы) гормонов, не зависящие от методов определения и референтных значений, способных выявить различия в эндокринном статусе обследуемых.

Неблагоприятное влияние климатических изменений на здоровье населения разнообразно, и в последние годы они рассматриваются как один из ведущих негативных факторов наряду с такими традиционными факторами риска индустриальной эпохи, как загрязнение атмосферного воздуха и питьевой воды, курение, наркотические вещества и другие. Изменения климата наиболее отчетливо выражены в Арктическом регионе, и этим проблемам посвящен отдельный международный доклад [10], вопросы влияния изменения климата на здоровье стали одним из основных направлений северной медицины.

Таким образом, в конце XX в. проводилось дифференцированное исследование жителей города Архангельска, в ходе которого учитывались пол, возраст обследуемых, сезон года, длительность проживания на Севере; полученные результаты свидетельствовали об активизации гипофизарно-тиреоидно-адренкортикальной системы у северян по сравнению с жителями средней полосы Российской Федерации [4]. Однако в работе не проанализированы индекс периферической конверсии йодтиронинов, соотношение тестостерон/эстрадиол, кортизол/инсулин, которые являются более чувствительными показателями функциональной напряженности организма. На территории Арктической зоны [10] и, в частности, Архангельской области с течением времени происходят изменения климатических, социальных, экологических, экономических условий, которые накладывают отпечаток на здоровье населения области. В связи с этим целью исследования являлся анализ изменения основных параметров гормонального профиля, а также их соотношений у мужчин, проживающих в административном центре Архангельской области, в 1989–1990 гг. относительно 2009 г.

Материал и методы исследования

Были обследованы 159 жителей города Архангельска мужского пола в возрасте от 22 до 50 лет, с индексом массы тела 19–25, не состоявших на учете у врача-эндокринолога, не работающих в экстремальных условиях. Из них 85 человек были обследованы в 1989–1990 гг. (группа А) и 74 – в 2009 г. (группа Б). Обследование проходило в период увеличения продолжительности светового дня. Методологически исследование проведено в один и тот же фотопериод года, в утренние часы, натощак, у одной возрастной группы лиц, не отличающихся статистически по возрасту. Сывороточные уровни кортизола, прогестерона, йодтиронинов (Т₃ и Т₄), глобулина, связывающего йодтиронины, эстрадиола, тестостерона, инсулина, соматотропина определяли посредством радиоиммунологического анализа на установке «АРИАН» (ООО «Витако», Россия) и иммуноферментного анализа с помощью автоматического планшетного анализатора «Elysis Uno» (Human GmbH, Германия). При помощи программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., USA) был проведен статистический анализ, в процессе которого вычислялись следующие параметры: медиана, диапазон значений 10-го и 90-го перцентилей, сравнение групп с помощью U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости принят равным 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

По результатам анализа исследованных образцов крови можно отметить, что уровень кортизола у мужчин в 2009 г. оказался значимо ниже данных 1989–1990 гг. (337,2 нмоль/л и 524,6 нмоль/л соответственно, $p < 0,001$). Диапазон колебаний значений у современной

выборки также сместился ниже относительно данных 1990-х гг., однако лежит в пределах нормы.

Уровень прогестерона (1,15 нмоль/л) в наши дни у мужчин статистически значимо снизился относительно группы мужчин 1990 г. (3,82 нмоль/л, $p < 0,001$), у которых медиана значений лежала выше нормы. Диапазон колебаний у новой выборки сместился к нижней границе нормы.

Концентрация тироксина у выборки 2009 г. (94,1 нмоль/л) достоверно ниже значений выборки А (115 нмоль/л, $p < 0,001$), диапазон колебаний значений гормона в наши дни сузился, но располагается в середине нормы, в то время как у лиц группы А диапазон 10–90-го перцентилей был расширен и смещен в сторону высоких значений, но не выходил за границы. Уровень трийодтиронина у мужчин новой выборки (1,61 нмоль/л) относительно данных прошлых лет (1,82 нмоль/л) достоверно снизился ($p = 0,01$), диапазон колебаний концентраций сузился за счет уменьшения частоты высоких значений, но лежит в пределах нормы, в то время как у лиц старой выборки он выходил за верхнюю границу. Регистрируется, что сывороточный уровень белка – переносчика йодтиронинов снизился практически в 2 раза у выборки 2009 г. (12,8 мкг/мл) относительно данных прошлых лет (23,0 мкг/мл, $p < 0,001$). При этом диапазон колебаний значений группы Б смещен к нижним границам нормы и выходит за нее. Надо отметить, что индекс периферической конверсии йодтиронинов T_3/T_4 с течением времени увеличивается (с 0,0157 до 0,0170 ус. ед., $p = 0,02$).

В концентрации тестостерона достоверных изменений не обнаружено, следует отметить тенденцию к снижению полового гормона у современной выборки.

Концентрация эстрадиола у мужчин города Архангельска в наши дни существенно повысилась относительно данных прошлых лет: от 0,1 нмоль/л в 1990-х гг. до 0,21 нмоль/л в наши дни ($p = 0,012$). Диапазон колебаний значений в выборке 2009 г. сместился к верхней границе нормы и выходит за нее. Отмечается снижение соотношения тестостерон/эстрадиол у мужчин, обследованных в 2009 г. (92 ус. ед.), по сравнению с 1990-ми гг. (134 ус. ед., $p = 0,04$).

Концентрация инсулина в сыворотке крови мужчин из выборки 2009 г. (3,9 мкЕд/мл) снижается относительно данных 1990-х гг. (9,4 мкЕд/мл, $p < 0,001$). При этом расширенный диапазон колебаний значений в группе А сменяется более узким, смещенным к нижней границе нормы пределом у группы Б. Соотношение кортизол/инсулин с течением времени повышается с 70 ус. ед. в 1990-х гг. до 85 ус. ед. в 2009 г.

Уровень соматотропина у новой выборки (0,06 нг/мл) также достоверно снижается относительно данных 1990 г. (0,21 нг/мл, $p < 0,001$). Регистрируется смещение диапазона колебаний значений к нижней границе нормы у мужчин, обследованных в 2009 г.

Анализируя концентрацию адаптивного гормона кортизола, благоприятным можно считать отсутствие у лиц, обследованных в 2009 г., превышающих норму значений и общее снижение уровня стресс-гормона, так как в связи с мощным катаболическим действием его избыточная продукция может оказывать иммуносупрессивное действие, а также приводить к появлению мышечной слабости, утомляемости и синдрому хронической усталости. Но при этом с течением времени отмечается повышение соотношения кортизол/инсулин, являющихся антагонистами, что может свидетельствовать об усилении катаболических процессов в организме, несмотря на снижение уровня кортизола. Превышающих норму концентраций инсулина в современной выборке не встречается, что является положительным моментом, но регистрация значений ниже нормы как раз может способствовать усилению процессов катаболизма. Снижение уровня прогестерона до нормальных значений указывает на нормализацию функции надпочечников.

Физиологический уровень эстрадиола как одной из основных фракций эстрогенов в мужском организме необходим, в том числе для увеличения содержания тироксина, но его эффекты могут быть как физиологическими, так и патофизиологическими, что зависит от абсолютного его уровня в крови, клетках и от соотношения с тестостероном, являющимся важнейшей гормональной константой у мужчин [11]. Статистически значимой динамики сывороточного тестостерона не регистрируется, но у выборки Б отмечается тенденция к снижению его концентраций в крови, в то время как концентрация изучаемого эстрогена увеличивается относительно данных прошлых лет. В связи с этим при физиологически нормальном уровне тестостерона учитывался индекс тестостерон/эстрадиол, так как за счет резкого повышения количества эстрадиола функциональная активность тестостерона снижается. Нормальным является соотношение концентраций тестостерона к эстрадиолу более чем 50 к 1, у выборки Б регистрируется соотношение гормонов, равное 92 к 1, в то время как в 1990-х гг. – 134 к 1. Данные свидетельствуют о физиологически нормальном соотношении этих половых стероидов у архангелогородцев, однако отмечается снижение этой гормональной константы за прошедшие годы. Сообщается, что аналогичные изменения наблюдаются у сотрудников с экстремальными условиями труда на производстве города Архангельска [12]. Снижение соотношения может происходить вследствие усиления активности фермента цитохром-Р450-ароматазы, который отвечает за конвертацию тестостерона в эстрадиол, способствуя накоплению женских половых гормонов у мужчин [11].

Несмотря на то что по прошествии времени у жителей города Архангельска регистрируются более низкие концентрации йодтиронинов в сыворотке крови, что отмечается в работах ученых, обследующих население Европейского Севера [12, 13], индекс

периферической конверсии йодтиронинов повышается, что свидетельствует об усилении процессов дейодирования. При этом концентрация белка – переносчика йодтиронинов у мужчин, обследованных в 2009 г., снижается, что может быть одной из причин более низкого уровня йодтиронинов, так как этот белок несет в себе резервную функцию, обеспечивающую накопление и хранение тиреоидных гормонов вне щитовидной железы.

Концентрация соматотропина у группы 2009 г. находится на более низком уровне относительно данных прошлых лет, что может приводить к снижению активности синтеза белка, а также к нарушениям работы сердечно-сосудистой системы. Известно, что снижение секреции соматотропина часто сочетается с инсулиновой недостаточностью, что может негативно отражаться на здоровье людей, проживающих на Севере.

Практическая значимость работы заключается в использовании выявленных особенностей эндокринного статуса жителей города Архангельска для повышения эффективности и объективизации оценки трудоспособного мужского населения северных территорий и проведения превентивных мероприятий для предотвращения дезадаптивных состояний. Мужчины репродуктивного возраста, проживающие на территории Архангельска, могут попадать в группу риска по увеличению концентрации эстрогенов в крови и снижению функциональной активности тестостерона, а также критерием риска может служить снижение уровня тироксинсвязывающего глобулина, обеспечивающего резерв и высвобождение йодтиронинов. Выявленные критерии могут являться научной основой для разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий, обеспечивающих снижение уровня эстрадиола и повышение концентрации глобулина.

Заключение

Принимая во внимание изложенное, можно констатировать общую тенденцию к снижению уровня исследуемых гормонов (за исключением эстрадиола) у жителей города Архангельска за последние 20 лет, что наблюдается также и у сотрудников экстремальных производств города Архангельска [10]. Однако надо учитывать тот факт, что эта динамика может быть обусловлена не только причинами, связанными с изменением климатических, экономических, экологических и социальных условий, но и модификацией методов и нормативов исследования. Однако индексы, не зависящие от методов и норм, учитываемые в данной работе, говорят о снижении соотношения тестостерон/эстрадиол, увеличении показателя катаболических процессов кортизол/инсулин и периферической конверсии йодтиронинов у мужчин города Архангельска в наше время.

Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР ФГБУН Федерального исследовательского центра комплексного изучения Арктики РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания

Список литературы

1. Хаснулин В.И., Хаснулин П.В. Экологически обусловленный северный стресс (синдром полярного напряжения) // Проблемы здравоохранения и социального развития Арктической зоны России. М.; СПб., 2011. С. 69-83.
2. Типисова Е.В., Ткачев А.В., Поскотинова Л.В., Золкина А.Н., Вылегжанина А.В. Пределы содержания гормонов в сыворотке крови у мужчин / // Пределы физиологического колебания в периферической крови метаболитов, гормонов, лимфоцитов, цитокинов и иммуноглобулинов у жителей Архангельской области. Архангельск, 2005. С. 19–24.
3. Козлов А.И., Козлова М.А., Вершубская Г.Г., Шилов А.Б. Здоровье коренного населения Севера РФ: на грани веков и культур. Пермь: Перм. гос. гуманитар. пед. ун-т, 2012. 160 с.
4. Ткачев А.В., Раменская Е.Б. Эколого-физиологические особенности системы гипофиз-кора надпочечников-щитовидная железа // Эндокринная система и обмен веществ у человека на Севере. Сыктывкар: КНЦ УрО РАН, 1992. С. 15–44.
5. Типисова Е.В., Елфимова А.Э., Горенко И.Н., Попкова В.А. Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания // Экология человека. 2016. №2. С. 36-41.
6. Городецкая И.В. Роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в формировании ответной реакции организма при хроническом стрессовом воздействии // Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2012. Т. 11, № 3. С. 28–35.
7. Кубасов Р.В. Гормональные изменения в ответ на экстремальные факторы внешней среды // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. №9-10. С. 102–110.
8. Бец Л.В. Антропологические аспекты изучения гормонального статуса человека: автореф. дис. ... док. биол. наук. Москва, 2000. 25 с.
9. Севостьянова Е.В. Особенности липидного и углеводного метаболизма человека на Севере (литературный обзор) // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т.12, №3. С. 93-100.
10. Ревич Б.А. Климатические изменения как новый фактор риска для здоровья населения Российского Севера // Экология человека. 2009. № 6. С. 11–16.
11. Тюзиков И.А., Калиниченко С.Ю., Ворслов Л.О., Тишова Ю.А. Роль эстрогенов в мужском организме Часть 1. Общая и возрастная эндокринология, физиология и патофизиология эстрогенов у мужчин // Андрология и генитальная хирургия. 2014. № 4. С. 8–12.

12. Попкова В.А. Динамика показателей эндокринного профиля рабочих целлюлозно-бумажного комбината // Медицина труда и промышленная экология. 2017. № 3. С.54–59.
13. Типисова Е.В. Функциональная активность щитовидной и половых желез в условиях Европейского Севера // Тезисы докладов XXI съезда Физиологического общества им. И.П. Павлова. М.-Калуга, 2010. С. 605.