

На правах рукописи



ПОПКОВА ВИКТОРИЯ АНАТОЛЬЕВНА

**ЭНДОКРИННЫЙ СТАТУС ЖИТЕЛЕЙ ЕВРОПЕЙСКОГО СЕВЕРА,
РАБОТАЮЩИХ НА ЦЕЛЛЮЛОЗНО-БУМАЖНОМ ПРОИЗВОДСТВЕ**

03.03.01 – физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Челябинск– 2017

Работа выполнена в Институте физиологии природных адаптаций
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
Российской академии наук

Научный руководитель: доктор биологических наук
Типисова Елена Васильевна

Официальные оппоненты: **Беляев Николай Георгиевич**
доктор биологических наук, профессор,
профессор кафедры анатомии и физиологии
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный
университет», г. Ставрополь

Федина Роза Германовна
кандидат биологических наук, научный
сотрудник Центральной научно-
исследовательской лаборатории ФГБОУ ВО
«Новосибирский государственный медицинский
университет» Минздрава России, г. Новосибирск

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт физиологии
Коми научного центра Уральского отделения
Российской академии наук, г. Сыктывкар

Защита диссертации состоится «22» июня 2017 года в 12 часов на
заседании диссертационного совета Д 212.295.03 при ФГБОУ ВО «Южно-
Уральский государственный гуманитарно-педагогический университет»
(454080, г. Челябинск, пр. Ленина, 69, ауд. 116).

С диссертацией можно ознакомиться в читальном зале библиотеки и на
сайте ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный гуманитарно-
педагогический университет» по адресу: <http://www.cspu.ru/nauka/attestatsiya-nauchno-pedagogicheskikh-kadrov/obyavleniya-o-zashchite/>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2017 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Байгужин П.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Архангельская область является одной из ведущих в целлюлозно-бумажном производстве, в ней располагаются несколько крупных целлюлозно-бумажных комбинатов и тысячи людей заняты в этом виде деятельности. В современных условиях безопасность труда и охрана здоровья работников является одной из приоритетных задач, отраженных в концепции развития системы здравоохранения в Российской Федерации до 2020 года, в связи с чем особый интерес представляет изучение механизмов адаптивных реакций организма у работников целлюлозного производства.

Адаптационные процессы к неблагоприятным факторам производства обеспечиваются, преимущественно, регуляцией активности периферических желез внутренней секреции, а именно, коры надпочечников, щитовидной и поджелудочной желез, гонад, а также изменением содержания в крови гормона роста (Бартош Т.П., Максимов А.Л., 2003; Джавахадзе Р.Д., 2005; Юрлова Л.Л. и соавт., 2006; Лелькин М.К., 2008), что может сопровождаться сокращением их резервных возможностей.

Многочисленными исследованиями показано, что уровень и структура заболеваемости рабочих производства целлюлозы отличается повышением общей заболеваемости, хронических воспалительных процессов и заболеваемости по обращаемости (Соколова Л.А, Теддер Ю.Р., 2002, 2005; Дубель Е.В., Унгурияну Т.Н., 2013), в частности, регистрируются заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой, мочевыделительной, нервной и костно-мышечной систем, органов пищеварения, кожных покровов, патологии слухового анализатора (Мещаков Ю.В., Седов С.К., 1977; Хабарова Ю.А. и соавт., 2003; Кейль В.Р. и соавт., 2005; Бойко Е.Р. и соавт., 2006; Мещакова Н.М., Рукавишников В.С., 2009, 2011, 2012; Солонин Ю.Г. и соавт., 2009), а также изменения со стороны иммунологической реактивности (Шубик В.М. и соавт., 1957; Мещакова Н.М., Рукавишников В.С., 2012; Леванюк А.И., Сергеева Е.В., 2014).

Эндокринная система оказывает регулирующее воздействие на функциональную активность различных систем организма (Cutolo M., Calva A., 2007). В то же время, сведения, касающиеся изменения гормонального фона при работе на производстве целлюлозы, единичны и затрагивают исследования только тиреоидной системы (Трофимова Е.А. и соавт., 2008; Трофимова Е.А., Киреева В.В., 2010). Кроме того, отсутствуют данные об изменении уровней гормонов в зависимости от стажа работы, что не дает возможности выделить

критерии риска срыва адаптационных механизмов и определить комплекс лечебно-профилактических мероприятий.

При долгосрочной адаптации, связанной с увеличением стажа работы, особое значение отводится глюкокортикоидам. Несмотря на большой объем данных о перmissive и suppressive функциях глюкокортикоидов (Munck A., Náray-Fejes-Tóth A., 1992), в настоящее время придается особое значение роли кортизола в сохранении энергетических ресурсов и обеспечении адекватных долгосрочных реакций (Sapolsky R.M., Romero L.M., Munck A.U., 2000). Изучение содержания кортизола с этих позиций представляет интерес не только для получения фундаментальных данных, но и для разработки теоретической основы профилактики производственно-обусловленных болезней.

Известно, что активность периферической конверсии тироксина (T_4) в трийодтиронин (T_3) резко подавляется под влиянием больших доз кортизола (Шамбах Х., Кнаппе Г., Карол В., 1988), при хронических голоданиях (Moshang T. Jr. et al., 1975) с возрастом (Herrmann J. et al., 1981). В проблеме соотношения уровней йодтиронинов существует много нерешенных вопросов, не в полной мере раскрыты факторы, влияющие на активность метаболизма тиреоидных гормонов. Вызывает определенный интерес роль транспортно-депонирующих белков в поддержании оптимального соотношения уровней йодтиронинов.

Особенный интерес представляет изучение этих проблем у практически здорового человека, проживающего на Европейском Севере, на которого помимо неблагоприятных климатических факторов, вызывающих расширение пределов колебаний гормонов и увеличение концентрации кортизола в крови (Ткачев А.В., Раменская Е.Б., 1992; Антипина Ю.В., Ткачев А.В., 1997; Бойко Е.Р., 2005; Типисова Е.В. и соавт., 2005), действует целый комплекс неблагоприятных производственных факторов, а именно, загрязненность воздуха метилсернистыми соединениями, повышенная температура воздуха, шум, вибрация и т.д. (Старжинский В.Н. и соавт., 1977; Артамонова В.Г. и соавт., 1981; Гарбуз А.М. и соавт., 1981; Кандыбор Н.П., 1981; Санников А.Л., 1995; Соколова Л.А., Теддер Ю.Р., 2002; Чубарь Н.В., 2002; Мешакова Н.М., Рукавишников В.С., 2012). В связи с этим комплексный подход при изучении эндокринного профиля работников сульфатного производства, включающий различные параметры (возраст, стаж, цех) является актуальным, особенно в условиях Севера.

Целью работы является выявление особенностей реакций эндокринной системы у мужчин, работающих на целлюлозно-бумажном производстве города Архангельска.

Для достижения цели поставлены следующие *задачи*:

1. Выявить отличия эндокринного профиля у работников целлюлозно-бумажного производства по сравнению с жителями г. Архангельска, неработающими на комбинате;
2. Сравнить специфику эндокринного профиля у рабочих целлюлозно-бумажного производства в 1990 и 2011–2012 гг.;
3. Дать характеристику эндокринного профиля сотрудников целлюлозно-бумажного комбината в зависимости от стажа работы;
4. Определить возрастные особенности изменения уровней гормонов у рабочих целлюлозного производства.

Положения, выносимые на защиту.

1. Реактивность эндокринной системы у рабочих целлюлозно-бумажного производства характеризуется повышением в крови содержания кортизола, инсулина, соматотропина, увеличением соотношения тестостерон/эстрадиол на фоне дисбаланса содержания йодтиронинов при снижении индекса T_3/T_4 независимо от года проведения исследования.

2. Снижение индекса периферической конверсии йодтиронинов с увеличением стажа у рабочих целлюлозного производства сочетается с нарастанием уровней тироксинсвязывающего глобулина, соматотропина и инсулина при снижении содержания кортизола.

3. Стаж работы на производстве целлюлозы определяет динамику изменения уровней кортизола и соматотропина, усиливает возрастные изменения гормонов щитовидной железы, а также поджелудочной железы и гонад, что способствует раннему биологическому старению.

Научная новизна исследования состоит в выявлении реактивности эндокринной системы у рабочих целлюлозно-бумажного комбината Европейского Севера с учетом возраста, стажа и временного периода исследования.

Впервые выявлены критерии напряжения эндокринной системы у сотрудников целлюлозно-бумажного комбината: повышенная активность коры надпочечников, высокие уровни тироксина на фоне низких значений трийодтиронина и тироксинсвязывающего глобулина, высокие концентрации инсулина и соматотропина при дисбалансе содержания тестостерона и эстрадиола в крови.

Впервые показаны этапы эндокринных перестроек при увеличении стажа работы на целлюлозном производстве: 3–10 лет – наличие аномально высоких уровней кортизола и тестостерона; 11–15 лет – снижение уровней тестостерона при увеличении концентрации соматотропина и инсулина; более 15 лет –

снижение уровней кортизола при дефиците тестостерона и трийодтиронина на фоне повышения тироксинсвязывающего глобулина, инсулина, соматотропина.

Впервые у рабочих целлюлозно-бумажного производства выявлен дисбаланс со стороны гормонов щитовидной железы: повышение уровня тироксина и снижение трийодтиронина в крови с понижением индекса периферической конверсии T_3/T_4 , который снижается с увеличением стажа работы.

Впервые установлено, что с увеличением стажа работы снижение периферической конверсии йодтиронинов сочетается с увеличением концентрации в крови тироксина и тироксинсвязывающего глобулина на фоне снижения аномально высоких уровней кортизола.

Впервые показано, что у рабочих целлюлозного комбината выше индекс тестостерон/эстрадиол по сравнению с жителями, незанятыми на данном производстве.

Практическая значимость работы заключается в использовании выявленных особенностей эндокринного статуса у сотрудников целлюлозно-бумажного комбината для повышения эффективности и объективизации оценки здоровья работающего населения Северных территорий и проведении превентивных мероприятий для предотвращения развития дизадаптивных состояний. Выявление специфики эндокринного статуса рабочих целлюлозно-бумажного комбината дополняет фундаментальные основы экологической физиологии человека и расширяет представления о механизмах адаптации в экстремальных производственных условиях.

Показано изменение эндокринных механизмов адаптации у жителей Архангельска, работающих на целлюлозно-бумажном производстве: низкое содержание инсулина и соматотропина в крови у жителей Севера сменяется на повышенный их уровень, увеличивается соотношение тестостерон/эстрадиол при снижении индекса T_3/T_4 на фоне качественного изменения соотношения между уровнями тестостерона и трийодтиронина.

Научно обоснованы признаки напряжения эндокринной системы и группы риска возможного развития дизадаптивных состояний среди работников целлюлозно-бумажного комбината. В возрастной группе 22–35 лет и при стаже работы от 3 до 10 лет рекомендуется проводить контроль за уровнем кортизола и тироксинсвязывающего глобулина в крови; в возрасте 36–50 лет и при стаже работы более 15 лет – за уровнем трийодтиронина, инсулина и соматотропина. Наиболее выраженные изменения эндокринной системы наблюдали в цехе с комплексом неблагоприятных химических, физических и психологических производственных факторов (цех с содорегенерационным котлом, лесохимический, варочный цеха), а также среди группы приезжих лиц.

Выделенные группы риска могут служить научной основой для разработки комплекса лечебно-профилактических мероприятий, обеспечивающих снижение уровня кортизола, инсулина и соматотропина, а также повышение уровня трийодтиронина и тироксинсвязывающего глобулина.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР в рамках комплексной темы исследований Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения Российской академии наук на 2006–2008 гг. «Возрастные особенности нейро-иммунно-эндокринного, метаболического и биоэлементного обеспечения регуляции гомеостаза человека на Севере» (№ гос. регистрации 0120.0.601941) и в рамках темы научных исследований ИФПА УрО РАН «Анализ функциональных закономерностей развития организмов человека и животных с учетом условий окружающей среды» на 2009–2012 гг. (№ гос. регистрации 0120.0.951602).

Исследование осуществлено при поддержке гранта молодых ученых администрации Архангельской области (проект № 03–47, 2008), гранта молодых ученых и аспирантов Президиума УрО РАН (постановление № 2–3, 2008), Президентской премии по поддержке талантливой молодежи в рамках национального проекта «Образование» (2008), гранта № 12–У4–1021 программы инициативных фундаментальных исследований УрО РАН (2011–2013), гранта № 15–3–4–39 программы УрО РАН «Фундаментальные науки – медицине» (2014–2016).

Результаты исследований используются в учебной программе лекций и семинарских занятий кафедры экологической физиологии и биохимии естественно-географического факультета Поморского государственного университета им. М.В. Ломоносова г. Архангельска по курсу «Физиология висцеральных систем» (акт внедрения от 15.11.2009, протокол № 20 заседания кафедры от 28.10.2009), а также в лекционных курсах «Физиология человека и животных», «Прикладная физиология», «Рациональная организация жизнедеятельности» кафедры биологии естественно-географического факультета Вятского государственного гуманитарного университета (акт внедрения от 16.11.2009, протокол № 5 заседания кафедры от 05.11.2009).

Апробация работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседаниях ученого совета Института физиологии природных адаптаций (ИФПА) (Архангельск, 2007–2017); на научных семинарах ИФПА (2007–2017); на заседаниях Архангельского общества физиологов им. И.П. Павлова (Архангельск, 2007–2016); на VI Молодежной научной конференции Института физиологии КНЦ УрО РАН «Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике» (Сыктывкар, 2007); на Всероссийской медико-биологической научной конференции молодых ученых

«Фундаментальная наука и клиническая медицина» (X Всероссийская конференция «Человек и его здоровье») (Санкт-Петербург, 2007–2008); на Международной молодежной конференции «Экология – 2007» (Архангельск, 2007); на V Международной научно-практической конференции «Экологическое образование и экологическая наука для устойчивого развития» (Архангельск, 2007); на молодежной научной конференции «Экологические проблемы Севера» (Архангельск, 2008); на I Всероссийской молодежной научной конференции (Сыктывкар, 2008); на Всероссийской конференции с международным участием «Северные территории России: проблемы и перспективы развития» (Архангельск, 2008); на Международном симпозиуме «Экология и охрана здоровья рабочих промышленных предприятий в Баренц-регионе», (Кировск, 2008); на Конференции молодых ученых «Женщины в науке» (Архангельск, 2008); на V Всероссийском симпозиуме с международным участием «Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера» (Сыктывкар, 2010); на V международной молодежной научной конференции «Экология – 2015» (Архангельск, 2015).

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 «Физиология», в частности п. 8 – изучение физиологических механизмов адаптации человека к различным географическим, экологическим, трудовым и социальным условиям.

Личный вклад автора. Автор непосредственно участвовал в анкетировании обследованных 2009–2012 гг. и анализе анкет, в подготовке проб и определении уровней гормонов, самостоятельно проводил статистическую обработку, анализ архивного материала и новых результатов, интерпретацию данных и подготовку научных публикаций по теме исследования, самостоятельно писал главы диссертационного исследования и доклады по теме диссертации.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 189 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания методов исследования, глав результатов исследования и их обсуждений, заключения, выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 17 таблицами, 11 рисунками и 8 приложениями. Библиография включает 325 источников, из них 229 – отечественных авторов и 96 – зарубежных.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 11 печатных работ, из них 4 – статьи в рецензируемых журналах из списка ВАК для публикации результатов диссертационных исследований и 2 главы – в коллективных монографиях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты обследования 255 практически здоровых мужчин в возрасте 22–50 лет г. Архангельска с индексом массы тела (ИМТ) 19–25, не состоявших на учете у врача-эндокринолога. Из них 65 рабочих целлюлозно-бумажного комбината в 1990 г. и 50 сотрудников за период 2011–2012 гг. Обследованные работали в дневную смену в одном из цехов: лесохимическом (ЛХЦ), варочном, сушильном и на теплоэнергоцентrale-2 (ТЭЦ-2) с котельными и выпарными цехами, в которых расположены содорегенерационные котлоагрегаты (СРК). Наиболее неблагоприятными факторами в ЛХЦ являются метилсернистые соединения, соединения азота и повышенная температура, в ТЭЦ-2 (котельный, выпарной цеха с СРК) – повышенная температура, едкие щелочи, диоксид серы, повышенная психологическая напряженность, в варочном цехе – метилсернистые соединения, повышенная температура и психологическая напряженность, в сушильном – шум, повышенная температура и влажность воздуха (Мещакова Н.М., Рукавишников В.С., 2012).

Для сравнительного анализа были взяты контрольные группы мужчин – 90 практически здоровых человек в 1989–1991 гг. и 50 человек в 2009–2011 гг., не работающих на сульфатном производстве, проживающих в г. Архангельск вне зоны действия предприятия и зоны переброса дымового факела. Средний возраст у мужчин групп контроля – 33 года, возраст сотрудников ЦБК – 35 лет.

Забор крови проводили натощак с 8 до 10 часов утра из локтевой вены в один и тот же световой период года – период увеличения продолжительности светового дня. Методом радиоиммунологического (РИА) *in vitro* анализа на установке «АРИАН» («Наркотест», ООО «Витако», Россия) и иммуноферментного анализа (ИФА) на планшетном автоанализаторе ELISYS Uno («Human GmbH», Германия) определяли уровни гормонов в сыворотке крови: кортизола, тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ), эстрадиола, прогестерона, тестостерона, инсулина, соматотропного гормона (СТГ).

Для проведения сравнительного анализа возрастных изменений мужчины были разделены на две группы возраста: I период зрелого возраста – от 22 до 35 лет, II период зрелого возраста – от 36 до 50 лет. Соответственно периодам адаптации (Казначеев В.П., 1980; Авцын А.П. 1985; Ткачев А.В., Раменская Е.Б., 1992) сотрудники были разделены на 3 группы: 1 группа – мужчины со стажем работы на комбинате от 3 до 10 лет, 2 группа – от 11 до 15 лет, 3 группа – от 16 до 34 лет. В зависимости от стажа проживания на Европейском Севере исследуемые были разделены на 2 группы: местные, проживающие на Севере в

нескольких поколениях, и приезжие, со сроком проживания на Севере более восьми лет.

Статистическую обработку проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 фирмы StatSoft, Inc. (США). В связи с тем, что была выявлена частичная асимметрия рядов распределения, применяли методы непараметрической статистики. В процессе обработки данных выполнено: 1) оценка на нормальность распределения количественных признаков критерием Шапиро–Уилка; 2) определение медиан, процентильных интервалов изучаемых признаков в группах; 3) сравнение групп с использованием U–критерия Манна–Уитни; 4) исследование связей признаков с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. В анализе пороговое (критическое) значение уровня значимости принято равным 0,05 (Реброва О.Ю., 2006; Наследов А.Д., 2008; Трухачева Н.В., 2013). За нормы принимали величины, указанные в инструкциях к тест-наборам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Специфика эндокринного профиля работников целлюлозно-бумажного производства. Социально-производственная структура вносит свой вклад в гормональный профиль жителей северных широт, что может приводить к существенным изменениям как на клеточном, тканевом, так и на организменном уровнях (Мартынова Н.А., 1998; Кейль В.Р. и соавт., 2005; Соколова Л.А., Теддер Ю.Р., 2005).

При сравнении эндокринного профиля рабочих целлюлозного производства с контрольной группой лиц при обследовании, проведенном в 2011–2012 гг. (рис. 1) было показано, что у сотрудников комбината выше содержание в крови адаптогенных гормонов, таких как кортизол, тироксин, инсулин, соматотропин, что наблюдалось и в 1990-х годах. У рабочих по сравнению с контролем в крови отмечался значимо низкий уровень T_3 и ТСГ, что было показано и в 1990-м году.

Выявлен более низкий индекс периферической конверсии T_3/T_4 у работников 1990-х и 2000-х годов по сравнению с контролем (0,0119 и 0,0157, $p < 0,001$; 0,0139 и 0,0173, $p = 0,036$), что может свидетельствовать об ослаблении периферической конверсии йодтиронинов. Регистрируется дисбаланс йодтиронинов с повышенным содержанием T_4 и пониженным уровнем T_3 . Уменьшение процессов дейодирования T_4 в T_3 можно рассматривать как полезную адаптационную реакцию в экстренных ситуациях, общефизиологический смысл которой заключается в экономном использовании энергетических и структурных ресурсов организма (Цой О.Г. и соавт., 2011).

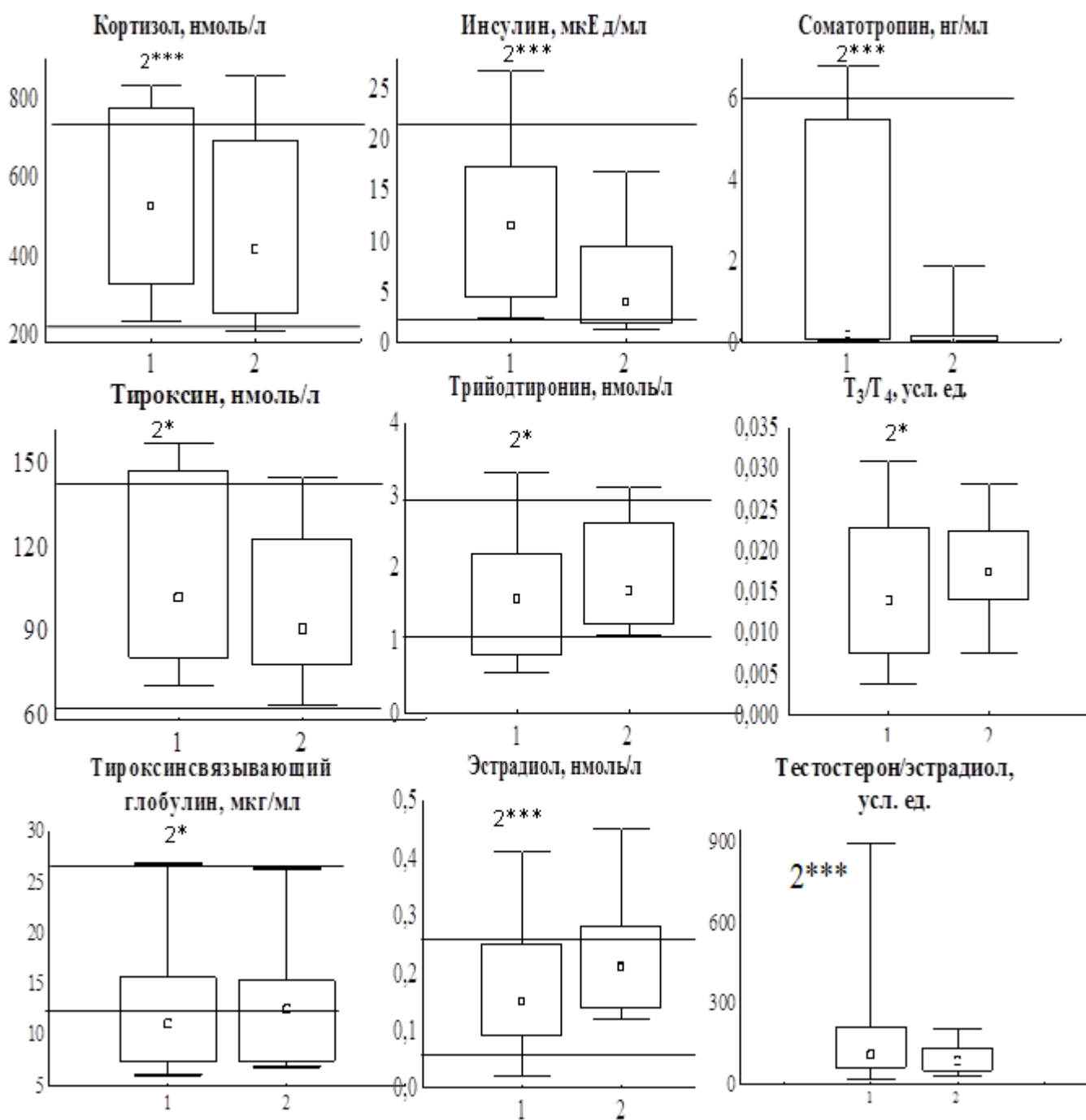


Рис. 1. Содержание гормонов в крови у рабочих целлюлозно-бумажного производства (1) и лиц группы сравнения (2): \square – диапазон колебаний 10–90 перцентилей; \perp – min-max; \square – медиана; * – $0,01 < p < 0,05$; ** – $0,001 < p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, линией обозначены нормы показателей

Соотношение уровней тестостерон/эстрадиол в крови мужчин является одним из важнейших в регуляции гомеостаза организма (Бец Л.В., 2000). У сотрудников комбината по сравнению с группой контроля увеличивается частота выявления низких концентраций эстрадиола с 18,2 до 42,8 % (1990 г.) и снижается его уровень (2011–2012 гг.). Относительно содержания тестостерона

показано увеличение его низких концентраций у рабочих относительно контроля (15,2 и 9,1 %, $p = 0,045$, в 2011–2012 гг.). Индекс тестостерон/эстрадиол у рабочих комбината выше, чем у лиц контрольной группы и в 1990 г. (243 и 134, $p = 0,032$), и в 2011–2012 гг. (110 и 87, $p = 0,011$).

Гиперсекреция кортизола блокирует образование эстрадиола (Baker L.D. et al., 2012). Усиление физиологической роли тестостерона при повышении индекса тестостерон/эстрадиол у рабочих можно рассматривать с позиции реакции активации (Гаркави Л.Х. и соавт., 1998) при действии раздражителя средней силы и реакции восстановления анаболических ресурсов (Поскотинова Л.В., 2010). Анаболическое действие тестостерона может быть отчасти обусловлено его конкурентным связыванием с рецепторами глюкокортикоидов и модификацией катаболического ответа (Hickson R.C. et al., 1990).

Критериями напряжения эндокринной системы у сотрудников целлюлозно-бумажного комбината 1990 г. и 2011–2012 гг. являются: повышенная активность коры надпочечников (21,5 и 22,0 %, соответственно), высокие уровни T_4 (15,4 и 16,6 %) на фоне низких значений T_3 (13,8 и 22,2 %) и ТСГ (21,9 и 57,5 %), высокие концентрации инсулина (21,8 и 6,4 %) и СТГ (11,6 и 11,1 %) при пониженных уровнях тестостерона (1,5 и 15,2%) и эстрадиола (42,8 и 2,3 %), а также повышенных значениях тестостерона (9,2 и 4,3 %) и эстрадиола (19,0 и 9,3 %).

Можно предположить, что если процесс адаптации к влиянию неблагоприятных факторов среды вполне нормальным образом происходит без увеличения величины физиологических параметров, то это в большей степени отвечает закону сохранения постоянства внутренней среды, чем обеспечение этого же процесса за счет неэкономного повышения параметров, участвующих в адаптационном процессе. Следовательно, наличие отклонений уровней гормонов от нормы может являться признаком срыва адаптационных механизмов регуляции гомеостаза и повышать риск развития эндокринных и соматических заболеваний у лиц, работающих в условиях целлюлозно-бумажного производства.

Наиболее сильные колебания и отклонения от нормы значений гормонов, выражающих специфичность ответа у сотрудников комбината (кортизол, T_4 , T_3 , ТСГ, инсулин, СТГ, тестостерон, эстрадиол) наблюдаются в цехах с наличием содорегенерационного котла (32,1; 17,8; 28,5; 17,8; 39,2; 25,9; 0; 60,7 %, соответственно), лесохимическом (16,6; 16,6; 16,6; 25,0; 18,1; 0; 8,3; 41,6 %), и варочном цехах (40,0; 20,0; 0; 10,0; 10,0; 0; 0; 0 %), а минимальные отклонения показаны у рабочих сушильного цеха (11,7; 0; 0; 29,4; 0; 0; 0; 41,2 %). Также можно отметить более высокие значения индекса тестостерон/эстрадиол у

рабочих ТЭЦ-2 (396, $p = 0,045$) и ЛХЦ (252) по сравнению с рабочими варочного цеха (234) и минимальный его уровень у сотрудников сушильного цеха (205). Индекс периферической конверсии T_3/T_4 у работников ТЭЦ-2 и варочного цеха ниже (0,0110 и 0,0112) относительно его значения в сушильном цехе (0,0118), что может говорить об ослаблении периферической конверсии йодтиронинов.

Это может быть связано с воздействием на эндокринную систему у работников ТЭЦ, ЛХЦ и варочного цехов целого комплекса производственных факторов химической и физической природы (повышенная температура, шум, вибрация), а также психологическая напряженность. У работников сушильного цеха ответ эндокринной системы на неблагоприятные условия производства выражен в меньшей степени, так как на работающего здесь действуют, в основном, физические производственные факторы. Известно, что у работников целлюлозно-бумажного производства снижено содержание общего белка в сыворотке крови, что особенно проявляется у сотрудников варочных цехов и цехов регенерации щелока (ТЭЦ-2) (МещакOVA Н.М., Рукавишников В.С., 2012), где выявлен повышенный индекс тестостерон/эстрадиол, возможно, как компенсаторная реакция активизации синтетических процессов.

2. Изменения эндокринного профиля работников целлюлозно-бумажной промышленности в зависимости от возраста, стажа работы и группы населения. Проведенные исследования работников химических производств указывают на превышение биологического возраста над должным биологическим возрастом (Михайлуц А.П. и соавт., 2005). Несомненно, что возраст сотрудников производств, их стаж работы и стаж проживания на Севере вносят свой «вклад» в состояние здоровья населения Европейского Севера. Показана прямая корреляционная зависимость между возрастом обследованных лиц и стажем их работы на данном предприятии ($r = 0,69$, $p < 0,001$). В связи с этим, возрастные изменения уровней гормонов у рабочих комбината несомненно связаны также и со стажем работы на производстве.

Корреляционным анализом показана зависимость уровней инсулина ($r = 0,44$, $p = 0,002$), тестостерона ($r = -0,43$, $p = 0,02$), прогестерона ($r = -0,52$, $p < 0,001$) от фактора «стаж работы». В период от 3 до 10 лет работы на комбинате у обследованных лиц наблюдалось повышенное содержание кортизола (у 25,0 % лиц) и тестостерона (у 20,0 %) (рис. 2).

В группе со стажем 11–15 лет работы на фоне высоких уровней кортизола (у 33,3 % лиц) снижаются пределы колебаний тестостерона при повышении доли высоких уровней тироксина (с 9,1 до 14,2 %) и СТГ (у 4,8 %). При стаже работы более 15 лет снижается уровень кортизола, наблюдается дефицит тестостерона (у 26,6 %) при увеличении доли пониженных значений T_3 (с 9,1 до

25,0 %, $p = 0,04$). Повышаются концентрации T_4 , ТСГ, инсулина с регистрацией их повышенных значений (у 25,0; 22,2 и 18,8 %, соответственно), а также частота высоких значений СТГ (до 12,5 %). Подобные изменения были выявлены и при обследовании работников в 1990-е годы.

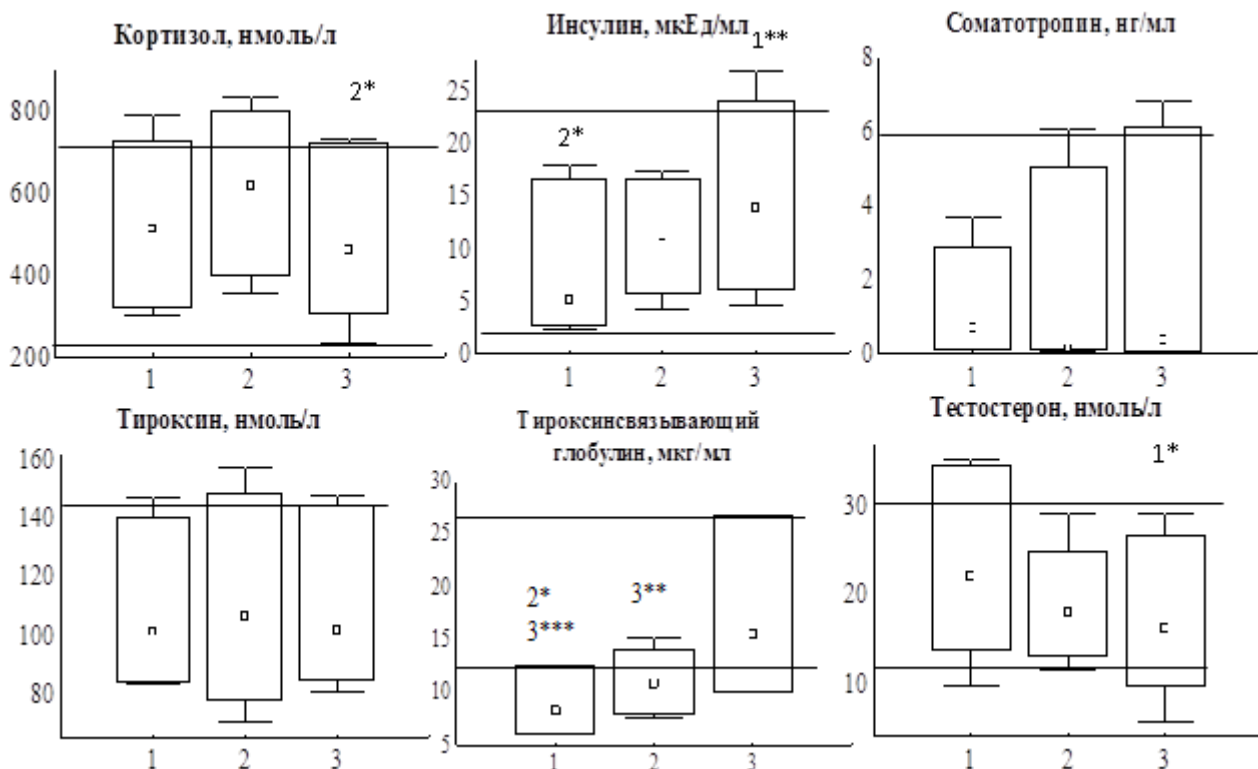


Рис. 2. Содержание гормонов в крови у сотрудников целлюлозно-бумажного производства в зависимости от стажа работы: 1 – стаж работы 3–10 лет, 2 – стаж работы 11–15 лет, 3 – стаж работы более 15 лет; уровень значимости: * – $0,01 < p < 0,05$; ** – $0,001 < p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, линией обозначены нормы показателей

Характер изменения глюкокортикоидов и гормонов щитовидной железы при увеличении стажа соответствует этапам адаптации к неблагоприятным климатическим факторам Севера (Ткачев А.В., Раменская Е.Б., 1992), однако напряжение в коре надпочечников сохраняется более длительное время. Первоначальное высокое содержание кортизола и тестостерона в крови свидетельствует об адаптационной реакции активации средней силы (Гаркави Л.Х. и соавт., 1998), затем при снижении уровня тестостерона она сменяется на активацию поджелудочной железы и гормона роста гипофиза при высоком уровне кортизола и лишь после 15 лет стажа наблюдаются признаки дестабилизации со стороны эндокринной системы.

Показана различная возрастная динамика уровней кортизола в крови у работников комбината и лиц контрольной группы (рис. 3), что может быть

связано с преимущественным влиянием на содержание кортизола у рабочих комбината стажа работы. Регистрируется нарастание с возрастом уровня T_4 и ТСГ при увеличении дефицита T_3 (с 14,2 до 26,0 %, $p = 0,04$) в отличие от отсутствия достоверной возрастной динамики T_4 и T_3 в группе сравнения.

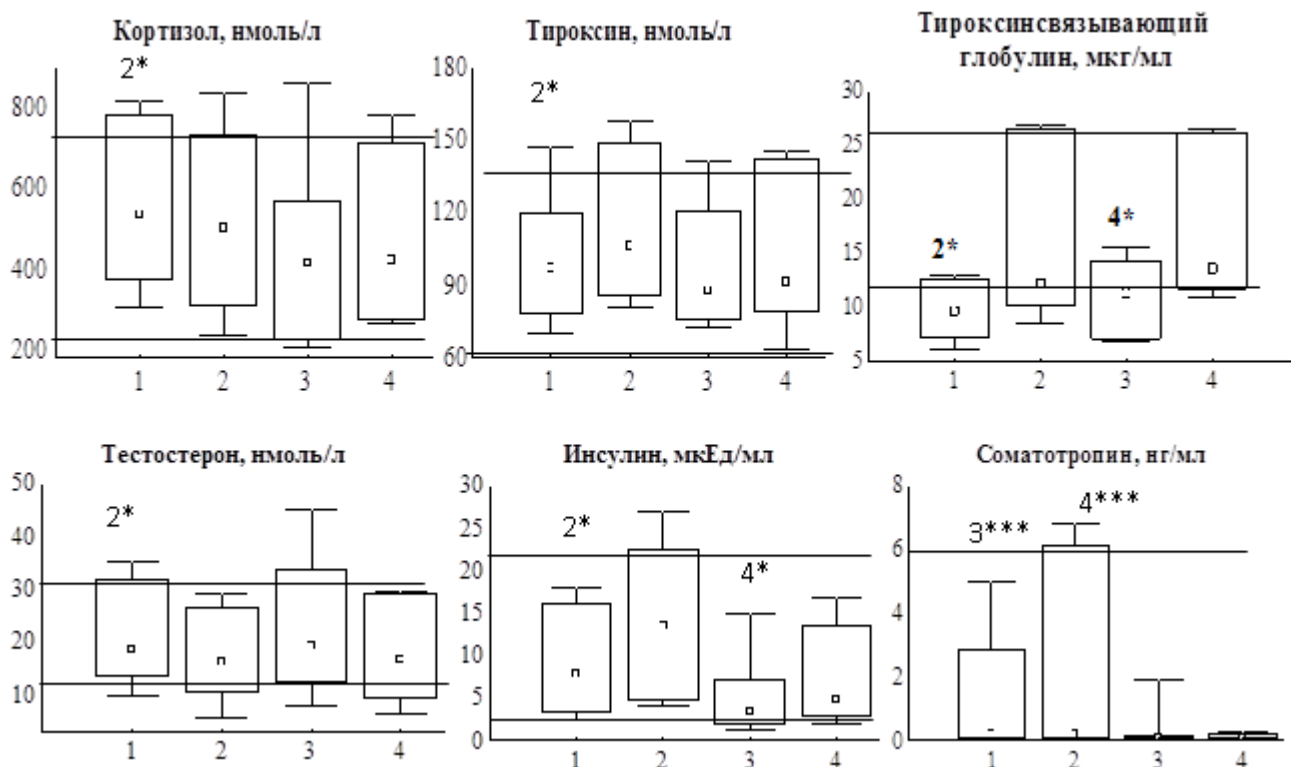


Рис. 3. Содержание гормонов в крови у сотрудников комбината в зависимости от группы возраста: 1 – рабочие в возрасте 22–35 лет, 2 – рабочие 36–50 лет, 3 – мужчины группы сравнения в возрасте 22–35 лет, 4 – мужчины группы сравнения 36–50 лет; * – $0,01 < p < 0,05$; ** – $0,001 < p < 0,01$; *** – $p < 0,001$; линией обозначены нормы показателей

Индекс периферической конверсии T_3/T_4 у рабочих снижается с возрастом (с 0,0187 до 0,0134, $p = 0,04$) в отличие от контроля, а также с увеличением стажа работы на производстве (0,0187; 0,0169; 0,0136). Учитывая отсутствие достоверной возрастной динамики T_4 и T_3 , а также индекса T_3/T_4 в группе сравнения, мы полагаем, что стаж оказывает существенное влияние на возрастные изменения уровней и периферической конверсии йодтиронинов у рабочих.

С увеличением возраста у сотрудников комбината и группы сравнения, а также при увеличении стажа работы снижается концентрация прогестерона с выявлением корреляционной зависимости его содержания от фактора возраста ($r = -0,48$, $p < 0,001$) и стажа ($r = -0,52$, $p < 0,001$). Регистрируется снижение

концентрации и увеличение дефицита тестостерона в крови (с 5,0 до 23,0 %, $p = 0,04$) с увеличением возраста у сотрудников по сравнению со смещением пределов его колебаний в сторону нижних значений нормы у группы сравнения. Уровни эстрадиола не имели значимых отличий в зависимости от возраста и стажа. Однако индекс тестостерон/эстрадиол снижается с увеличением стажа (145; 113; 98, $p = 0,04$) соответственно. В связи с этим полагается, что стаж усиливает возрастные изменения уровня тестостерона, а особенно соотношение тестостерон/эстрадиол у работников производства.

С увеличением возраста у работников комбината и у лиц группы сравнения выявлена сходная динамика уровней инсулина, однако у рабочих в отличие от контроля регистрируются значения инсулина, превышающие норму (11,1 %), что означает усиление возрастных изменений у сотрудников комбината.

Отмечается также рост процента показателей СТГ, превышающих норму (11,1 %) у работников комбината, что отсутствует у лиц контрольной группы и возможно является признаком увеличения стажевой нагрузки.

Известно, что гипоталамус мужского организма, в отличие от женского, работает в неритмическом режиме. Отсутствие ритмической активности заметно снижает чувствительность гипоталамуса к регулирующим воздействиям, обеспечивающим репродуктивный гомеостаз. Энергетическая потребность мужского организма с течением времени остается высокой, а возрастная убыль тестостерона вызывает необходимость компенсации изменений в энергетическом гомеостазе за счет увеличения потребности в тиреоидных гормонах и инсулине.

Таким образом, стаж определяет динамику изменения уровней кортизола и СТГ, усиливает возрастные изменения T_4 , T_3 , T_3/T_4 , тестостерона и инсулина. Следовательно, производственные факторы создают стрессирующее воздействие, видоизменяя и умножая возрастные изменения, что может способствовать раннему биологическому старению.

Выявлены группы риска возможного развития дизадаптивных состояний среди работников комбината и в 1990-е и 2011-2012 гг.: возраст 22–35 лет, где регистрируется повышенное содержание кортизола (39,2 и 34,7 %), и снижение уровня ТСГ (28,5 и 69,6 %); 36–50 лет с повышенными уровнями T_4 (24,3 и 25,9 %), инсулина (27,2 и 11,1 %), СТГ (25,0 и 11,1 %) и низкими уровнями T_3 (18,9 и 26,0 %) тестостерона (23,0 %); стаж 3–10 лет работы – высокие уровни кортизола (30,8 и 25,0 %), низкие ТСГ (34,6 и 75 %); стаж 11–15 лет – высокие уровни кортизола (37,5 и 33,3 %), T_4 (31,2 и 14,2 %), СТГ (15,4 и 4,8 %); стаж более 15 лет – высокие уровни инсулина (23,8 и 18,8 %), СТГ (14,3 и 12,5 %), низкие концентрации T_3 (28,6 и 25,0 %) и тестостерона (26,6 %).

У приезжих жителей Европейского Севера контрольной группы в отличие от местного населения показано достоверное повышение уровня кортизола в крови (575,5 и 522,5 нмоль/л, $p = 0,03$). В то время как у лиц, работающих на комбинате, различия в уровне кортизола у приезжих и местных менее выражены (590,5 и 585,7 нмоль/л) при расширении пределов колебаний кортизола в сторону верхних границ норм у приезжих. У приезжих работников комбината выше по сравнению с местными содержание T_4 (133,1 и 119,1 нмоль/л, $p = 0,011$) и увеличивается частота выявления высоких концентраций СТГ (с 8 до 25 %) в отличие от отсутствия таких различий у контрольной группы. Индекс периферической конверсии T_3/T_4 у приезжих несколько ниже, чем у местных и в группе контроля (0,015 и 0,0164), и у рабочих комбината (0,0100 и 0,0121). Индекс тестостерон/эстрадиол выше у приезжих сотрудников по сравнению с местными (297 и 243) на фоне увеличения доли низких концентраций эстрадиола (с 39,2 до 58,3 %). Следовательно, у приезжих жителей, работающих на комбинате происходит усиление выявленных при работе на данном производстве эндокринных реакций с повышением уровней T_4 , СТГ, индекса тестостерон/эстрадиол и снижением индекса T_3/T_4 . Признаками напряжения эндокринной системы у местных работников комбината являются: повышенные уровни кортизола (22,6 %), инсулина (21,2 %), снижение уровня ТСГ (24,5 %); у приезжих работников – повышенные уровни кортизола (25 %), T_4 (33,3 %), инсулина (25 %), СТГ (25 %), низкие значения T_3 (16,6 %).

3. Межгормональные реакции у работников целлюлозно-бумажного производства. Наряду с количественными изменениями уровней гормонов в процессе адаптации к производственным условиям происходит и перестройка межгормональных взаимоотношений. У мужчин группы контроля системообразующим фактором в межсистемных взаимосвязях выступают уровни гормонов щитовидной железы, в частности наиболее биологически активный йодтиронин – T_3 , а у работников целлюлозно-бумажного комбината – СТГ (рис. 4), что может свидетельствовать о модификации межгормональных механизмов у сотрудников комбината, кроме того, СТГ имеет важное значение в мобилизации энергетических ресурсов организма.

Выявление положительной связи между содержанием тестостерона и T_3 у контроля ($r = 0,37$, $p = 0,006$), которое может объясняться способностью тестостерона ускорять процесс дейодирования T_4 в T_3 (Самсонова В.М., Бабичев В.И., 1977; Бриндак О.И., Матвеева С.Л., 1983; Гладкова А.И., Карпенко Н.А., 1991), сменяется на отрицательное взаимодействие ($r = - 0,28$, $p = 0,01$) у работников комбината. Вероятно, при воздействии данных производственных факторов происходит физиологически обусловленное

процессе, приводит к изнашиванию адаптационных механизмов, ускорению старения.

У работников целлюлозно-бумажного производства, проживающих в городе Архангельске, происходит модификация функциональной активности эндокринной системы. Преобладание низких значений инсулина и соматотропного гормона у лиц контрольной группы и, в целом, жителей Севера на фоне дисбаланса йодтиронинов, снижения уровней тестостерона и повышения эстрадиола (Панин Л.Е., 1983; Ткачев А.В., 1992; Бойко Е.Р., 2005; Типисова Е.В., 2005; Бичкаева Ф.А., 2008) сменяется, у работников комбината, активизацией поджелудочной железы, увеличением уровня соматотропина и усилением дисбаланса йодтиронинов. Изменяется соотношение тестостерон/эстрадиол при снижении индекса периферической конверсии йодтиронинов T_3/T_4 . Факторами, усиливающими выявленные реакции, являются: работа в цехах с комплексным воздействием производственных факторов, группа приезжего населения города Архангельска, увеличение возраста и стажа работы на целлюлозно-бумажном комбинате.

ВЫВОДЫ

1. У рабочих целлюлозно-бумажного производства относительно группы сравнения установлено увеличение в пределах физиологических границ содержания в венозной крови кортизола (526,4 и 395,2 нмоль/л), тироксина (101,8 и 90,7 нмоль/л), инсулина (11,5 и 3,9 мкЕд/мл), соматотропина (0,19 и 0,06 нг/мл), а также соотношения тестостерон/эстрадиол (108 и 87).

2. Показан низкий уровень активной формы тиреоидных гормонов у работников производства: частота регистрации дефицита трийодтиронина нарастает в динамике увеличения стажа работы (до 10 лет, 10–15 лет и свыше 15 лет работы) соответственно с 9,1 до 23,8 и до 25,0 %. Частота выявления повышенных концентраций тироксина увеличивается через 15 лет работы на предприятии с 9,1 до 25,0 %.

3. Понижение активности периферической конверсии йодтиронинов и ароматизации тестостерона у работающих на производстве целлюлозы прослеживались в 1990 г. и в 2011–2012 гг.: частота выявления дефицита трийодтиронина составляла 13,8 и 22,2 %, доля повышенных концентраций тироксина в крови – 15,4 и 16,6 %, индекс T_3/T_4 (0,0119 и 0,0157; 0,0139 и 0,0173), соотношение тестостерон/эстрадиол (243 и 134; 108 и 87).

4. Снижение активности T_3 -неогенеза с увеличением стажа у работающих в цехах по производству целлюлозы ассоциировано с увеличением концентраций в крови тироксинвязывающего глобулина; частота регистрации

его повышенных уровней нарастает параллельно с увеличением стажа работы более 15 лет (до 22,2 %) на фоне снижения повышенных уровней кортизола с 33,3 до 5,9 %.

5. Уменьшение периферической конверсии йодтиронинов у сотрудников комбината после 15 лет работы ассоциировано с увеличением частоты регистрации повышенных уровней содержания соматотропина (до 12,5 %) и инсулина (до 18,8 %).

6. В условиях изучаемого производства возрастная динамика функциональной активности эндокринных желез заключается в снижении частоты регистрации аномально высоких уровней кортизола в возрастных группах от 22–35 лет до 36–50 лет (34,7 и 11,0 %), увеличении доли повышенных уровней соматотропина (до 11,1 %), инсулина (до 11,0 %) и дефицита тестостерона (23,0 %).

Список научных работ, опубликованных по теме диссертации

В журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Попкова, В.А. Гормональный статус сотрудников целлюлозно-бумажного комбината в зависимости от стажа работы / В.А. Попкова, Е.В. Типисова // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2009. – № 2 (25). – С. 158–160.

2. Попкова, В.А. Специфика эндокринного профиля работников целлюлозно-бумажного производства города Архангельска / В.А. Попкова, Е.В. Типисова, Ю.Ю. Юрьев // Экология человека. – 2009. – № 3. – С. 26–30.

3. Попкова, В.А. Возрастные особенности эндокринного статуса мужчин-работников целлюлозно-бумажного комбината г. Архангельска / В.А. Попкова // Экология человека. – 2009. – № 7. – С. 37–41.

4. Типисова, Е. В. Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания / Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова, И.Н. Горенко, В.А. Попкова // Экология человека. – 2016. – № 2. – С. 36–41.

Публикации в других изданиях:

5. Юрьев, Ю.Ю. Гормональный профиль мужчин, постоянных жителей г. Архангельска / Ю.Ю. Юрьев, Е.В. Типисова, В.А. Попкова, А.Э. Аленикова // Проблемы адаптации человека к экологическим и социальным условиям Севера. – Сыктывкар-СПб., 2009. – С. 165–170.

6. Попкова, В.А. Эндокринный профиль сотрудников целлюлозно-бумажного комбината Европейского Севера / В.А. Попкова, Е.В. Типисова //

Адаптация человека к экологическим и социальным условиям Севера / отв. ред. Е.Р. Бойко. – Сыктывкар-Екатеринбург, 2012. – С. 184–191.

7. Попкова, В.А. Изменение эндокринного статуса жителей Европейского Севера, работающих в различных цехах целлюлозно-бумажного производства / В.А. Попкова // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: материалы докладов VI Молодежной научной конференции. – Сыктывкар, 2007. – С. 96–99.

8. Попкова, В.А. Колебания уровней гормонов у сотрудников целлюлозно-бумажного производства в зависимости от стажа проживания на Севере / В.А. Попкова, Е.В. Типисова, Ю.Ю. Юрьев // Живое и неживое: вещественные и энергетические взаимодействия: материалы Первого Тихоокеанского симпозиума. – Владивосток, 2008. – С. 121–122.

9. Попкова, В.А. Характерные изменения эндокринного профиля сотрудников целлюлозно-бумажного комбината, проживающих в условиях Европейского Севера / В.А. Попкова // XXI Съезд физиологического общества им. И.П. Павлова: материалы докладов. – Калуга, 2010. – С. 492.

10. Попкова, В.А. Изменение эндокринного профиля сотрудников целлюлозно-бумажного комбината г. Архангельска / В.А. Попкова, Е.В. Типисова // Экология–2015: материалы докладов V международной молодежной научной конференции. – Архангельск, 2015. – С. 49–50.

11. Popkova, V.A. The current state of the endocrine profile of employees in the pulp and paper industry in Arkhangelsk (the Arctic zone of the Russian Federation) / V.A. Popkova, E.V. Tipisova, A.E. Elfimova, I.N. Gorenko // European Science and Technology: materials of the X international research and practice conference. – Munich, Germany, 2015. – Vol. I. – P. 338–342.

Список сокращений

- ИМТ – индекс массы тела
Инс – инсулин
ИФА – иммуноферментный анализ
Корт – кортизол
ЛХЦ – лесохимический цех
НИР – научно-исследовательская работа
Прог – прогестерон
РИА – радиоиммунологический анализ
СРК – содорегенерационный котлоагрегат
СТГ – соматотропный гормон
Тест – тестостерон
ТСГ – тироксинсвязывающий глобулин
ТЭЦ-2 – теплоэнергоцентр-2
Т₃ – трийодтиронин
Т₄ – тироксин
ЦБК – целлюлозно-бумажный комбинат
Эст – эстрадиол
р – уровень значимости
г – коэффициент ранговой корреляции Спирмена