

Таблица 5

Результаты динамики АД (в мм рт. ст.) в исследуемых группах ($M \pm \sigma$)

АД	1-я группа (n = 10)		2-я группа (n = 10)	
	исходно	24-я неделя	исходно	24-я неделя
САД среднее дневное	148 ± 15	141 ± 12,4***	145 ± 13	143 ± 13
САД среднее ночное	136 ± 28	132 ± 29*	148 ± 19	147 ± 18
САД максимальное дневное	190 ± 18	178 ± 21***	189 ± 14	189 ± 13
САД максимальное ночное	155 ± 32	151 ± 33	170 ± 20	169 ± 19
ДАД среднее дневное	84 ± 12	80 ± 8*	82 ± 8	82 ± 11
ДАД среднее ночное	78 ± 10	74 ± 6	78 ± 6	76 ± 5
ДАД максимальное дневное	114 ± 18	112 ± 21	125 ± 18	126 ± 18
ДАД максимальное ночное	94 ± 17	84 ± 6,7*	94 ± 13	93 ± 12

мия (показатель гиперинсулинемии), однако к концу терапии удалось достоверно ($p < 0,05$) уменьшить уровень С-пептида только у пациентов, принимающих Ксеникал®: С-пептида базального с $4,9 \pm 1,6$ до $3,7 \pm 2,2$ нг/мл, постпрандиального с $6,5 \pm 2,4$ до $4,7 \pm 1,9$ нг/мл. Также у пациентов 1-й группы, принимающих препарат Ксеникал®, произошло снижение ОХС на 15%, ТГ на 28%, ЛПНП на 20% и ИА на 21%.

Таким образом, в нашем исследовании значительное улучшение КЖ у пациентов с МС тесно коррелировало с улучшением всех метаболических показателей.

Заключение

Полученные результаты позволяют рассматривать применение препарата Ксеникал® в сочетании с умеренно гипокалорийной диетой как один из эффективных подходов к лечению пациентов с ожирением, СД2, дислипидемией, АГ. Добавление препарата Ксеникал® к умеренно гипокалорийной диете дает преимущества в плане улучшения объективных показателей, что в свою очередь ведет к значительному повышению КЖ таких пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андреева Г. Ф., Оганов Р. Г. // Тер. арх. — 2001. — Т. 74, № 1. — С. 8—16.
2. Гуляревский С. Р., Орлов В. А., Бенделиани Н. Г. Современная методология качества жизни больных с хронической сердечной недостаточностью: Метод. пособие. — 2000. — С. 1—60.
3. Aaron R. F., Lawrence H. K. // Arch. Intern. Med. — 2000. — Vol. 160. — P. 2117—2128.
4. Anderson P. J., Critchley J. A., Chan J. C. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. — 2001. — Vol. 25, N 12. — P. 1782—1788.
5. Betteridge D. J. // Obesity and Cardiovascular Disease. — London, 1998. — P. 15—17.
6. Caro J. F. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1991. — Vol. 73. — P. 691—695.
7. Kaplan N. M. // Hypertens. Res. — 1996. — Vol. 19. — Suppl. 1. — P. S9—S11.

Поступила 24.06.03

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2004

УДК 616.699-02:614.7]-055.1(470.43)

Н. П. Гончаров¹, Г. В. Кация¹, А. Н. Нижник¹, А. Д. Добрачева¹, Т. Н. Тодуа¹,
А. А. Бритвин¹, Н. И. Вербовая²

РЕПРОДУКТИВНАЯ ФУНКЦИЯ У ПОДРОСТКОВ И МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В ЗАГРЯЗНЕННОМ ДИОКСИНАМИ РАЙОНЕ САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва¹; Государственный медицинский университет, Самара²

Целью работы являлась оценка потенциального риска повышенного фона диоксинов в г. Чапаевске на репродуктивную функцию подростков в период полового созревания и у взрослых мужчин. Установлено, что у подростков, проживающих в загрязненном районе, проявляется закономерная тенденция к отставанию полового развития по стадиям Таннера по сравнению со сверстниками контрольной группы (школьники Самары). Частота встречаемости крипторхизма, варикоцеле и паховых грыж у мальчиков в Чапаевске в 2—3 раза выше по сравнению со сверстниками из Самары. Различия в уровнях тестостерона у паритетных по стадиям полового развития по Таннеру подростков из загрязненного района и контрольной группы отсутствуют. Однако при этом содержание гонадотропинов у подростков Чапаевска значительно выше, чем в контрольной группе. У мужчин, проживающих в загрязненном районе, при отсутствии отклонений в содержании репродуктивных гормонов резко ухудшается качество спермы, главным образом морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов. У них также выявлено снижение уровня дегидроэпиандростерона-сульфата, повышение уровня кортизола и отношения кортизола к дегидроэпиандростерону-сульфату. Указанные отклонения в балансе кортикостероидов свидетельствуют о нарушении адаптационного гомеостаза, что является одним из механизмов, определяющих потенциальный риск полихлорированных углеводородов на здоровье человека.

Ключевые слова: диоксины, сперматогенез, половые гормоны, половое развитие, дегидроэпиандростерон.

The study was undertaken to assess a potential risk of the elevated levels of dioxins in the town of Chapayevsk on reproductive function in adolescents during sexual maturation and in adults. It was ascertained that there was a regular trend for retarded sexual development by the Tanner stages in the adolescents living in the polluted areas as compared with control individuals of the same age. The incidence of cryptorchidism, varicocele, and inguinal hernias was 2—3 times higher in the boys from Chapayevsk than in those from Samara. However, the level of gonadotropic hormone was much higher in the Chapayevsk adolescents than that in the

control group. Polluted area-living males with normal levels of reproductive hormones showed a drastic deterioration in the quality of sperm, mainly the morphological index with a characteristic reduction of the acrosomal area of the head of spermatozoons. They also displayed a decrease in the levels of dehydroepiandrosterone (DHEA) sulfate and increases in the level of cortisol and in cortisol/DHEA sulfate ratios. The above deviations in the balance of corticosteroids suggest impaired adaptive homeostasis, which is one of the mechanisms responsible for a potential human health risk of polychlorinated hydrocarbons.

Key words: dioxins, spermatogenesis, sex hormones, sexual development, dihydroepiandrosterone.

Обширная группа химических веществ, таких как полихлорированные бифенилы, ДДТ, диоксины, диоксиноподобные соединения, относится к группе эндокринных дисрегуляторов. В последнее время их принято называть гормонально-активными соединениями окружающей среды. Особенно опасны для здоровья человека диоксины — семейство чрезвычайно токсичных полихлорированных углеводов. Одним из их источников является химическая промышленность, использующая хлор. При попадании в окружающую среду они практически не подвергаются биодеградации и, накапливаясь, являются опасными для нашего экологического благополучия. Как показали исследования последних лет, наиболее уязвимы к действию данных химических соединений эндокринная и репродуктивная системы, особенно в ранний пренатальный период, на стадии половой дифференцировки и полового созревания. Согласно экспериментальным данным, эти соединения дают эстрогенный и антиэстрогенный эффект, могут изменять активность ферментных и сигнальных систем, влияя на процессы биосинтеза и метаболизма стероидных гормонов, имитируют действие гормонов, включаются в механизмы эндокринной регуляции, модулируют взаимодействие гормон—рецептор [2—5, 8—10, 13].

Одним из регионов России, наиболее загрязненным диоксинами, является г. Чапаевск Самарской области. Высокие концентрации диоксина обнаружены в почве, питьевой воде, молоке, а также в крови рабочих химического завода в Чапаевске [7]. Это послужило определяющим фактором того, что Чапаевск был выбран нами в качестве модели для изучения возможных нарушений репродуктивной функции у мужчин и мальчиков в критический период пубертатного развития.

Материалы и методы

Обследовано 1525 школьников в возрасте 11—15 лет, проживающих в Чапаевске, и 574 паритетных по возрасту подростков Самары (контрольная группа). Обследование подростков включало в себя антропометрические измерения, определение объема яичек и длины полового члена, скрининг крипторхизма, варикоцеле, паховой грыжи. У 55 мальчиков из Чапаевска в возрасте 11—15 лет и 40 паритетных по возрасту мальчиков контрольной группы из Самары были проведены также исследования гормонального статуса. У 51 мужчины в возрасте 18—69 лет, проживающего в Чапаевске, и 60 паритетных по возрасту здоровых мужчин из экологически благоприятных районов оценивали степень развития наружных половых органов, гормональный статус и сперматогенез.

Содержание лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина, тестостерона, кортизола определяли радиоиммунологическими методами с помощью стандартизованных реагентов ВОЗ [12], дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) — радиоиммунологическим методом с применением высокоспецифических антисывороток [1]. Оценку репродуктивного статуса и анализ спермограммы проводили согласно методическим рекомендациям ВОЗ [15].

Математическую обработку результатов проводили с помощью статистических пакетов STATISTICA для Windows 95. Нормальность распределения показателей в группах оценивали с помощью критерия Колмогорова—Смирнова. Результаты представлены в виде арифметических средних с ошибкой. Достоверность различий показателей между группами определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента. Связь между различными показателями анализировали методом линейной регрессии.

Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ данных физического развития подростков выявил достоверное снижение роста и массы тела школьников из Чапаевска по сравнению с подростками из Самары ($p = 0,005$ и $p = 0,01$ соответственно). Крипторхизм, варикоцеле и паховая грыжа у мальчиков в Чапаевске встречались в 1,38, 3,67 и 0,72% случаев по сравнению с 0,5, 1,22 и 0,35% случаев в Самаре.

Результаты определения уровня гормонов у 55 мальчиков из Чапаевска и 40 мальчиков контрольной группы из Самары выявили достоверное снижение уровня тестостерона и повышение уровней гонадотропинов у школьников из загрязненного диоксинами района, а также достоверное снижение объема яичек и размера полового члена (табл. 1). При отсутствии возрастных различий между под-

Таблица 1
Содержание гормонов в периферической крови подростков Чапаевска и Самары ($M \pm m$)

Показатель	Чапаевск	Самара	<i>p</i>
Возраст, годы	12,2 ± 0,2	12,8 ± 0,3	0,137
ИМТ, кг/м ²	18,4 ± 0,5	18,7 ± 0,4	0,882
Стадия полового развития по Таннеру	1,46 ± 0,14	2,4 ± 0,22	0,007
Объем яичек, см ³	4,96 ± 0,6	15 ± 1,9	0,000
Длина полового члена, см	4,1 ± 0,2	6,5 ± 0,4	0,000
Тестостерон, нмоль/л	2,8 ± 0,6	7,1 ± 0,9	0,000
ЛГ, Ед/л	1,9 ± 0,2	0,9 ± 0,2	0,001
ФСГ, Ед/л	2,3 ± 0,34	0,9 ± 0,06	0,002
Кортизол, нмоль/л	204 ± 13	217 ± 18	0,496
ДГЭА, нмоль/л	7,5 ± 0,7	9,8 ± 0,9	0,057

Таблица 2

Сравнительная характеристика здоровых подростков Чапаевска и Самары в зависимости от стадии полового развития по Таннеру

Показатель	I стадия по Таннеру		p	IV стадия по Таннеру		p
	Чапаевск	Самара		Чапаевск	Самара	
Возраст, годы	11,5 ± 0,2	11,4 ± 0,3	0,826	15 ± 0,6	14,2 ± 0,5	0,314
ИМТ, кг/м ²	19,4 ± 1,3	17,1 ± 0,2	0,094	19,8 ± 1,2	20,4 ± 0,4	0,550
Объем яичек, см ³	3,5 ± 0,4	4,1 ± 0,9	0,608	14,6 ± 2,3	26,2 ± 1,8	0,007
Длина полового члена, см	3,7 ± 0,2	4,5 ± 0,22	0,001	7,4 ± 0,6	8,8 ± 0,3	0,035
Тестостерон, нмоль/л	1,5 ± 0,4	1,3 ± 0,2	0,724	13,5 ± 3,7	13,3 ± 0,9	0,842
ЛГ, Ед/л	1,6 ± 0,3	0,3 ± 0,01	0,014	4,2 ± 0,8	1,7 ± 0,3	0,003
ФСГ, Ед/л	1,7 ± 0,4	0,58 ± 0,09	0,01	7,4 ± 2,1	1,1 ± 0,06	0,003
Кортизол, нмоль/л	177 ± 24	191 ± 27	0,692	220 ± 46	256 ± 37	0,595
ДГЭА, нмоль/л	6,901 ± 1,4	5,7 ± 0,7	0,416	10,7 ± 2,9	11,6 ± 1,1	0,750

ростками из Самары и Чапаевска у последней группы отмечалось выраженное отставание по стадиям полового развития Таннера.

При анализе результатов с учетом стадии полового развития по Таннеру различия в содержании тестостерона между группами исчезают, но сохраняется разница в показателях размера полового члена, уровней гонадотропинов (I стадия полового развития по Таннеру) и дополнительного объема яичек у подростков с IV стадией полового развития по Таннеру (табл. 2).

Таким образом, у мальчиков, проживающих на территории, загрязненной хлорорганическими углеводородами, несмотря на заметное снижение объема яичек, их секреторная функция не нарушается и уровень тестостерона в крови поддерживается в соответствии с возрастной динамикой. Однако повышенный уровень гонадотропинов свидетельствует об определенных нарушениях в системе гипоталамус—гипофиз у этих подростков. Возможно, это связано с действием химических агентов, дающих эстрогеноподобный эффект, под влиянием которых может нарушаться чувствительность механизма обратной связи в системе гипоталамус—гипофиз—гонады, включая нарушения чувствительности семенников к действию гонадотропных гормонов.

Изучение гормонального профиля у мужчин, работающих на химическом заводе и(или) проживающих в Чапаевске, не выявило значимых различий в содержании тестостерона, гонадотропинов и пролактина по сравнению с контрольной группой. В то же время содержание ДГЭА-С у них было достоверно ниже, кортизола — выше и как следствие

повышенное отношение кортизола к ДГЭА-С (табл. 3).

Содержание гормонов не зависело от стажа работы на химическом предприятии. Достоверная обратная зависимость выявлена только для ДГЭА-С ($R = -0,435$; $p = 0,037$) и положительная — для отношения кортизола к ДГЭА-С ($R = 0,427$; $p = 0,038$). Однако эта связь опосредована возрастным фактором. С одной стороны, с возрастом содержание ДГЭА-С закономерно снижается ($R = -0,40$; $p = 0,008$), а с другой — стаж работы тесно коррелирует с возрастом обследованных мужчин ($R = 0,776$; $p = 0,0000$).

Снижение уровня ДГЭА-С у мужчин Чапаевска, по-видимому, отражает неспецифическую реакцию организма на действие неблагоприятных факторов. Повышение уровня кортизола, зафиксированное у мужчин Чапаевска, возможно, связано со стимулирующим эффектом диоксинов на секрецию КРФ, как было показано на модели приматов [11].

Изучение сперматогенеза показало, что у мужчин Чапаевска все исследованные показатели спермограммы, за исключением морфологии, находятся в пределах нормальных значений, рекомендованных ВОЗ (табл. 4). У 92% мужчин, проживающих в Чапаевске, было выявлено аномально низкое процентное содержание нормальных форм сперматозоидов. Среднее содержание нормальных форм сперматозоидов у жителей Чапаевска не превышало 17% по сравнению с 43% в контрольной группе (см. табл. 3). Морфологический анализ строения головки сперматозоидов у мужчин, проживающих на территории Чапаевска, показал резкое увеличение (в 2,5 раза) содержания сперматозоидов с уменьшенной головкой и редуцированной акросомальной областью (см. рисунок). Кроме то-

Таблица 3

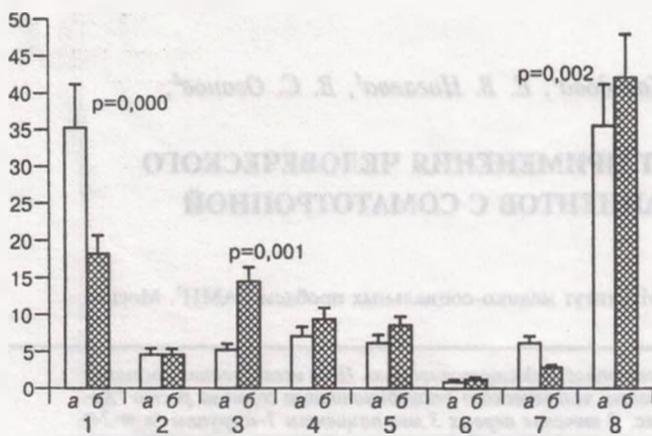
Содержание гормонов в крови мужчин Чапаевска

Показатель	Чапаевск	Контроль	p
Возраст, годы	36,8 ± 2	34,3 ± 2,2	0,107
ЛГ, Ед/л	4,1 ± 0,4	5,1 ± 0,4	0,294
ФСГ, Ед/л	2,8 ± 0,3	2,3 ± 0,3	0,273
Пролактин, мЕд/л	206 ± 16	236 ± 16	0,103
Тестостерон, нмоль/л	18 ± 0,9	17 ± 0,8	0,187
Кортизол, нмоль/л	495 ± 21	384 ± 15	0,001
ДГЭА-С, нмоль/л	2567 ± 126	3646 ± 142	0,000
Кортизол/ДГЭА-С (· 100)	23,4 ± 2,5	11,5 ± 0,7	0,0001

Таблица 4

Показатели спермограммы у жителей Чапаевска и лиц контрольной группы

Показатель	Чапаевск	Контроль	p
Объем эякулята, мл	2,6 ± 0,24	2,8 ± 0,2	0,243
pH	7,6 ± 0,04	7,4 ± 0,03	0,004
Концентрация, млн/мл	85,8 ± 9,9	84,0 ± 10,5	0,329
Подвижность (А + Б), %	54,1 ± 2,0	62,5 ± 1,4	0,009
Живые, %	69,8 ± 1,9	63,2 ± 1,6	0,01
Морфология, % нормальных форм	16,6 ± 1,4	43,3 ± 1,3	0,000



Содержание (в %) различных форм сперматозоидов у мужчин Чапаевска и лиц контрольной группы.

а — лица контрольной группы; б — мужчины, проживающие в Чапаевске. По оси абсцисс — формы головки сперматозоида: 1 — норма; 2 — большая; 3 — маленькая; 4 — сигаровидная; 5 — грушевидная; 6 — удвоенная; 7 — вакуализированная; 8 — аморфная.

го, отсутствие акросомальной области наблюдалось и у сперматозоидов с нормальными размерами головки (согласно классификации ВОЗ — аморфные формы сперматозоидов). По остальным категориям морфологических форм головки сперматозоидов достоверные различия между жителями Чапаевска и лицами контрольной группы отсутствовали.

Выраженность морфологических нарушений сперматозоидов не зависела от стажа работы на химических заводах, возраста, ИМТ и содержания исследованных гормонов. В контрольной группе мужчин морфологический индекс находится в прямой линейной зависимости от количества живых сперматозоидов ($R = 0,490$; $p = 0,001$).

Таким образом, проведенные исследования выявили ряд нарушений репродуктивного и адаптационного гомеостаза у подростков и мужчин, проживающих в Чапаевске. У подростков, проживающих в Чапаевске и родившихся от матерей, проживающих в этих же условиях, нарушается нормальное физическое и половое развитие, проявляется тенденция к повышению частоты встречаемости крипторхизма, варикоцеле, паховых грыж. Вместе с тем содержание тестикулярных и надпочечниковых андрогенов у них сохраняется в пределах возрастных норм и не отличается от показателей подростков контрольной группы, паритетной по стадии полового развития по Таннеру. Однако поддержание возрастной динамики секреторной функции семенников у этих подростков требует, по-видимому, функционального напряжения регуляторных механизмов гипоталамо-гипофизарной системы. Об этом свидетельствует повышенный по сравнению с контролем уровень гонадотропинов у подростков Чапаевска на разных стадиях полового развития. По мере взросления у подростков IV стадии по Таннеру при нормальных показателях тестостерона отставание в размерах яичек и длины полового члена усиливается.

У мужчин репродуктивного возраста, проживающих в загрязненном районе, ухудшается каче-

ство спермы, в первую очередь морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов.

Ряд экспериментальных и клинических исследований свидетельствует о высокой чувствительности процесса сперматогенеза к действию полихлорированных ароматических углеводородов, в частности диоксинов [6, 14]. Можно предположить, что нарушения акросомальной области являются общедоступным биологическим маркером повреждающего действия полихлорированных углеводородов на процесс сперматогенеза.

Выводы

1. У подростков, проживающих в Чапаевске и родившихся от матерей, проживающих в этих же условиях, наблюдается отставание физического и полового развития, проявляется тенденция к повышению частоты встречаемости крипторхизма, варикоцеле, паховых грыж, нарушается возрастная динамика уровней в крови ЛГ и ФСГ.

2. У мужчин репродуктивного возраста, проживающих в загрязненном районе, ухудшается качество спермы, главным образом морфологический индекс с характерной редукцией акросомальной области головки сперматозоидов.

3. Снижение уровня ДГЭА-С, повышение уровня кортизола и отношения кортизола к ДГЭА-С свидетельствуют о нарушении адаптационного гомеостаза, что является одним из механизмов, определяющих потенциальный риск влияния полихлорированных углеводородов на здоровье человека.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goncharov N. P., Kolesnikova G. S., Vorontsov B. I. et al. // Proceedings of the 5-th Symposium on the Analysis of Steroids. — Szombathly, 1993. — P. 407—426.
2. Gregoraszcuk E. L., Pieko R., Grochowalski A. // Dioxin 2000. — Monterey, 2000. — Vol. 49. — P. 330—333.
3. Ingel F., Platonova V., Katosova L. // Chemosphere. — 2001. — Vol. 43. — P. 983—998.
4. Kelce W. R., Wilson E. M. // J. Mol. Med. — 1977. — Vol. 75. — P. 198—207.
5. Ohsako S., Mijabara Y., Nishimura N. et al. // Toxicol. Sci. — 2001. — Vol. 60, N 1. — P. 132—143.
6. Potashnic G., Ben-Aderet N., Israeli R. et al. // Fertil. and Steril. — 1978. — Vol. 30. — P. 444—447.
7. Revich B., Aysel E., Ushakova Y. et al. // Chemosphere. — 2001. — Vol. 43. — P. 951—966.
8. Rune G. M., de Souza P., Krowke R. et al. // Histol. Histopathol. — 1991. — Vol. 6. — P. 459—467.
9. Sabevay F., Wand S., Overstreet J. et al. // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 1998. — Vol. 150, N 2. — P. 427—442.
10. Sanderson J. Th., Letcher R. J., Drenth H.-J., Van den Berg M. // Dioxin 2000. — Monterey, 2000. — Vol. 49. — P. 326—329.
11. Shridhar S., Farley A., Reid R. L. et al. // Toxicol. Sci. — 2001. — Vol. 63. — P. 181—188.
12. Sufi S. B., Donaldson A., Jeffcoute S. L. // WHO Matched Reagent Programme Method Manual. — 16-th Ed. — London, 1992. — P. 16—84.
13. Vinggaard A. M., Jorgensen E. C. B. // Dioxin 2000. — Monterey, 2000. — Vol. 49. — P. 334—337.
14. Whorton D., Krauss R. M., Marschall R. et al. // Lancet. — 1977. — Vol. I. — P. 1259—1261.
15. World Health Organization. Laboratory Manual for the Examination of Human Semen and Sperm—Cervical Mucus Interaction. — 3-rd Ed. — Cambridge, 1992.

Поступила 19.11.02