

Гипофизарно-гонадная система как показатель функционального состояния мужской репродуктивной системы на фоне воздействия факторов стресса

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Оценивается функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин на фоне факторов риска. Установлено, что мужчины, осуществляющие свою трудовую деятельность на химически опасных объектах (зонах уничтожения, складах хранения высокотоксичных химикатов), подвержены комплексному воздействию стрессорных факторов рабочей среды. Гипофизарно-гонадная система, находящаяся в основе репродуктивной функции организма и имеющая в своей основе сложную гормональную регуляцию, является одной из наиболее уязвимых систем. Нормальное её функционирование у мужчин опосредуется взаимодействием основных гипофизарных гормонов и тестостерона. Основными негативными факторами химически опасных объектов в силу специфики выполняемых на них работ являются перегревание, физические нагрузки, десинхроноз и напряженность. Предполагается, что отрицательные эффекты действия факторов рабочей среды могут быть опосредованы как за счёт прямого их воздействия на мужские гонады, так и за счёт влияния на секрецию гонадотропинов аденогипофизом. Действие комплекса факторов стресса приводит к формированию у мужчин, задействованных на объектах уничтожения и хранения высокотоксичных химикатов, относительного андрогенодефицита в сочетании с гиперпролактинемией и повышением уровней гонадотропинов. При этом наибольшее снижение тестостерона в крови отмечается у мужчин, работающих на объектах уничтожения, по сравнению с лицами той же возрастной категории, работающими на складах хранения высокотоксичных химикатов. Относительный андрогенодефицит у персонала химически опасных объектов носит транзиторный характер. Прекращение работ с высокотоксичными химикатами на период до 14 суток приводит к достоверному увеличению содержания в крови мужчин общего тестостерона.

Ключевые слова: андрогенодефицит, факторы стресса, химически опасный объект, тестостерон, пролактин, гонадотропины, аденогипофиз, репродуктивная система, высокотоксичные химикаты.

Введение. Оценка функционального состояния мужской репродуктивной системы при воздействии различных неблагоприятных факторов в последнее время приобретает всё большую актуальность. На сегодняшний день доказано наличие отрицательного влияния экзогенных физических, химических, психологических и других факторов на состояние мужской репродуктивной системы [1].

Цель исследования. Определение особенностей влияния факторов рабочей среды на функциональное состояние гипофизарно-гонадной системы у мужчин, работающих на химически опасных объектах.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в котором приняли участие 105 мужчин в возрасте от 36 до 45 лет, разделенных на две группы. Первая группа состояла из 75 мужчин, осуществляющих свою трудовую деятельность на объектах уничтожения и арсеналах хранения высокотоксичных химикатов. Вторая (контрольная) группа включала в себя 30 мужчин, не имеющих отношения к химически опасным объектам. В зависимости от условий трудовой деятельности мужчины, принадлежащие к первой группе, были

распределены на две подгруппы: осуществлявшие свою трудовую деятельность непосредственно на объектах уничтожения («Объект») и работающие на арсеналах хранения высокотоксичных химикатов («Арсенал»). Условия труда на арсеналах (складах) хранения и объектах уничтожения высокотоксичных химикатов имеют значительные различия. Так, в условиях труда у мужчин подгруппы «Арсенал» преобладают такие факторы, как повышенные физические нагрузки и психоэмоциональное напряжение. При выполнении работ они используют комплект средств индивидуальной защиты (СИЗ), определяемый руководителем с учётом степени опасности выполняемых работ. Такой комплект может состоять как из лицевой маски-респиратора, так и из изолирующего противогаза в сочетании с прорезиненным защитным костюмом.

Характерными отличиями в условиях профессиональной деятельности персонала объектов уничтожения высокотоксичных химикатов является наличие воздействия дополнительных отрицательных производственных факторов в виде гипертермии и десинхроноза. Возможность общего перегревания организма существует в связи с тем, что при выполнении работ, связанных с детоксикацией

отравляющих веществ в производственной зоне объектов уничтожения высокотоксичных химикатов, операторы в обязательном порядке используют полный комплект защитных средств, включающий в себя прорезиненный костюм «Л-1М», резиновые сапоги, изолирующий противогаз. В таком комплекте, лишенном возможности обеспечивать нормальный теплообмен, оператор проводит около четырех часов. Особенностью работ, связанных с непосредственным уничтожением высокотоксичных химикатов, является также то, что они предполагают непрерывный круглосуточный процесс, в ходе которого операторы работают посменно. Поэтому неизбежно появление фактора десинхроноза.

Программа исследования пациентов включала определение содержания в сыворотке крови гонадотропинов (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (ПРЛ)), а также общего тестостерона в 1-е и 14-е сутки стационарного обследования.

Статистическая обработка результатов, полученных в ходе обследования, проводилась с использованием персонального компьютера и программы Statistica 6.0. Первоначально определялось соответствие исследуемых выборок закону нормального распределения. Если совокупность имела нормальное распределение, для описательной статистики использовалось выборочное среднее (\bar{X}) и выборочное стандартное отклонение (s). При описании асимметричного распределения использовали медиану (Me) и процентиля (25-й и 75-й). Сравнение количественных показателей для зависимых переменных проводили с помощью t -критерия Стьюдента или рангового метода Вилкоксона. Сравнение для независимых групп проводили с помощью U -теста Манна – Уитни. Анализ корреляционных связей между изучаемыми признаками проводили с помощью непараметрического метода определения коэффициента ранговой корреляции Спирмена (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Несмотря на то, что содержание в крови общего тестостерона у всех обследованных лиц находилось в пределах принятых нормальных значений для данной конкретной лаборатории, доказано достоверное его снижение у мужчин, работающих на химически опасных объектах, по сравнению с группой контроля. Такое изменение состояния гормонального фона можно охарактеризовать как состояние относительного андрогенодефицита. Показано, что степень снижения уровня общего тестостерона в крови была более выражена у мужчин, работающих на объектах уничтожения, по сравнению с мужчинами, работающими на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов.

Динамика сывороточных уровней гонадотропинов (ЛГ, ФСГ), а также ПРЛ у мужчин, проходящих

службу на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных химикатов, в сравнении с мужчинами, составляющими группу контроля, при воздействии комплекса факторов рабочей среды носила различный характер. Так, у мужчин, работающих на объектах уничтожения высокотоксичных химикатов, снижение уровня общего тестостерона сочеталось с одновременным повышением уровней ЛГ, ФСГ и ПРЛ. Такое состояние гормонального статуса можно охарактеризовать как относительный андрогенодефицит в сочетании с гиперпролактинемией

Таблица

Содержание гормонов аденогипофиза и тестостерона у мужчин, работающих на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных химикатов

Показатель	«Объект», n=45	«Арсенал», n=30	«Контроль», n=30
Тестостерон, нг/мл	3,2 (2,8; 5,5)*	4,5 (3,85; 6,1)*	5,3 (4,9; 6,2)
ЛГ, мкЕд/мл	6,1 (4,2; 6,36)*	5,27 (3,25; 6,3)	5,1 (3,6; 5,7)
ФСГ, мкЕд/мл	6,3 (3,6; 6,9)*	5,4 (3,3; 7,16)	5,2 (2,9; 6,9)
ПРЛ, нг/мл	9 (5,8; 11)*	8,45 (4; 10,65)*	6,3 (3,1; 8,6)

Примечание: * – различия в сравнении с контрольной группой, $p < 0,05$.

и повышением уровня ЛГ, ФСГ. В то время как у мужчин, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов, относительная недостаточность общего тестостерона сочеталась только с относительным повышением уровня пролактина (таблица).

Действительно, при наличии андрогенодефицита наблюдается повышение активности 5-альфа-редуктазы и ароматазы и соответственно 5-альфа-дигидростерона и 17-бета-эстрадиола. Повышение уровня 5-альфа-дигидростерона и 17-бета-эстрадиола по механизму обратной связи подавляет секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, ЛГ и ФСГ. При снижении уровня тестостерона происходит повышение уровня ПРЛ. Повышение уровня 17-бета-эстрадиола приводит к уменьшению содержания пролактин-ингибирующего фактора доamina в гипофизе [7]. В 2015 г. И.И. Дедов и др. [2] в журнале «Проблемы эндокринологии» опубликовали проект рекомендаций по диагностике и лечению дефицита тестостерона у мужчин, где впервые был использован термин «субклинический гипогонадизм», или «компенсированная форма гипогонадизма». По мнению авторов проекта клинических рекомендаций, у мужчин с первичным поражением яичек в ряде случаев наблюдается нормальный уровень тестостерона при высоком уровне ЛГ, что может рассматриваться как субклиническая или компенсированная форма гипогонадизма [1].

При повторном определении в крови уровней общего тестостерона и гонадотропинов у мужчин, задействованных на объектах уничтожения высокотоксичных химикатов, на 14-е сутки пребывания в

стационаре отмечалось достоверное увеличение показателей общего тестостерона на 33,6% по сравнению со значениями данного показателя в 1-е сутки госпитализации. Достоверно значимых изменений содержания гонадотропинов и ПРЛ в сыворотке крови на фоне отсутствия действия комплекса факторов, свойственных объектам уничтожения высокотоксичных химикатов, не выявлено.

Сходные результаты получены в подгруппе мужчин, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов. В этой подгруппе показатели общего тестостерона на 14-е сутки пребывания в стационаре увеличились на 13,5% по сравнению с показателями, полученными в 1-е сутки. Особенностью динамики гормональных показателей явилось то, что в данной подгруппе отмечалось достоверное снижение на 26,6% уровня ПРЛ по сравнению с 1-ми сутками пребывания в стационаре. Уровни гонадотропинов при этом остались на прежнем уровне.

Таким образом, у мужчин, работающих на объектах хранения и уничтожения высокотоксичных химикатов, отмечен значительный прирост уровня общего тестостерона в период отсутствия действия комплекса факторов рабочей среды, характерных для данных объектов. Достоверная динамика показателей ПРЛ в виде его снижения отмечается у мужчин, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов.

Полученные результаты подтверждаются данными литературы о влиянии различных факторов окружающей среды на показатели гормонального фона системы гипоталамус-гипофиз-гонады у мужчин [6]. Так, в настоящее время достоверно доказано влияние различных видов стресса (ограничение поступления энергии, чрезмерные физические нагрузки, гипертермия, инфекционные заболевания, травмы, равно как и психоэмоциональное напряжение) на секрецию тестостерона, гонадотропинов и пролактина [4]. По всей вероятности, стресс снижает активность репродуктивной системы путём влияния гонадотропин-рилизинг-гормона (ГтРг) на гипофиз. Эта гипотеза была доказана путём введения лабораторным животным экзогенного ГтРг, что приводило к нормализации гормональных показателей [1]. Также исследованиями доказано, что любой стресс способствует увеличению секреции ПРЛ, при этом изменения концентрации ПРЛ в лабораторных условиях имели место только при воздействии относительно тяжёлых форм стресса. Имеются данные, что концентрация ПРЛ в крови увеличивается пропорционально силе стресса и со стиханием стрессорной реакции возвращается к норме [5]. По данным результатов обследования, полученных у мужчин, определяемая у них гиперпролактинемия снижает амплитуду пульсовой секреции ЛГ и ФСГ, а также концентрацию в крови тестостерона [9]. Согласно данным K. Rasmussen et

al. [8], кратковременное воздействие физических и психических факторов, как правило, приводит к кратковременному падению секреции половых стероидов и изменению показателей циркулирующих гонадотропинов. Это подтверждено и нами. В то же время длительный период воздействия стрессорных факторов может приводить к серьёзным нарушениям репродуктивной функции в виде более значимого снижения тестостерона и более значительных изменений показателей ФСГ, ЛГ и ПРЛ.

Выводы

1. Комплексное воздействие факторов стресса приводит к формированию относительного андрогенодефицита в сочетании с гиперпролактинемией и повышением уровней гонадотропинов у мужчин, работающих на объектах уничтожения высокотоксичных химикатов.

2. Комплексное воздействие факторов стресса приводит к формированию относительного андрогенодефицита в сочетании с гиперпролактинемией у мужчин, работающих на объектах хранения высокотоксичных химикатов.

3. Уровень общего тестостерона в крови достоверно ниже у мужчин, работающих на объектах уничтожения, чем у мужчин той же возрастной категории, работающих на арсеналах (складах) хранения высокотоксичных химикатов.

4. Относительный андрогенодефицит у персонала химически опасных объектов носит транзиторный характер. Прекращение работ с высокотоксичными химикатами на период до 14 суток приводит к достоверному увеличению содержания в крови мужчин, работающих на химически опасных объектах, общего тестостерона.

Литература

1. Гриффин, Д.Е. Мужская репродуктивная функция. Физиология эндокринной системы / Д.Е. Гриффин, С. Охеда. – М.: Бином, 2008. – С. 277–304.
2. Дедов, И.И. Рекомендации по диагностике и лечению гипогонадизма (дефицита тестостерона) у мужчин: проект. Федеральные клинические рекомендации / И.И. Дедов [и др.] // Пробл. эндокринологии. – 2015. – № 5. – С. 60–71.
3. Рыжакова, Д.И. Влияние внешних факторов на мужскую репродуктивную систему / Д.И. Рыжакова. – Н. Новгород: НГМА, 2006. – 28 с.
4. Cameron, J.L. Stress and behaviorally induced reproductive dysfunction in primates / J.L. Cameron // Semin. Reprod. Endocrinol. – 1997. – Vol. 15. – P. 37–45.
5. Diaz, S. Circadian variation of basal plasma prolactin, prolactin response to suckling, and length of amenorrhea in nursing women / S. Diaz. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1989. – Vol. 68. – P. 946–955.
6. Lachelin, G. C. Hypothalamic chronic anovulation / G.C. Lachelin, S.S. Yen // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1978. – Vol. 130. – P. 825–831.
7. Pechersky, A.V. Role of Partial Androgen Deficiency of Aging Men in development of the metabolic syndrome / A.V. Pechersky // American research journal of urology. – 2016. – Vol. 1. – P. 1–13.

8. Rsmussen, K., A genotoxic study of metal workers exposed to trichloroethylene: sperm parameters and chromosome aberrations in lymphocytes / K. Rsmussen [et al.] // Int Arch Occup. Environ. Health. – 2000. – Vol. 2. – P. 419–423.
9. Shimatsu, A. Involvement of hypothalamic vasoactive intestinal polypeptide (VIP) in prolactin secretion induced by serotonin in rats / A. Shimatsu [et al.] // Proc. Soc. Biol. Med. – 1984. – Vol. 175. – P. 414–416.

V.A. Zaytsev, Yu.Sh. Khalimov, A.N. Zhekalov

Pituitary-gonadal system as an indicator of the functional state of the male reproductive system under the influence of stress factors

Abstract. *The functional state of the pituitary-gonadal system in men is evaluated on the background of risk factors. It has been established that men who carry out their work at chemically hazardous objects (destruction zones, storage facilities for highly toxic chemicals) are subject to the combined effects of stress factors in the working environment. The pituitary-gonadal system, which is the basis of the reproductive function of the body and is based on complex hormonal regulation, is one of the most vulnerable systems. Its normal functioning in men is mediated by the interaction of the main pituitary hormones and testosterone. The main factors of chemically hazardous objects due to the specifics of the work performed on them are: overheating, physical exertion, desynchronization, and tension. It is assumed that the negative effects of the action of the factors of the working environment can be mediated both by their direct impact on the male gonad and by affecting the secretion of gonadotropins by the adenohypophysis. The effect of a complex of stress factors leads to the formation in men involved in the destruction and storage of highly toxic chemicals a relative androgen deficiency in combination with hyperprolactinemia and an increase in gonadotropin levels. At the same time, the greatest decrease in testosterone in the blood is observed in men working at the sites of destruction than in people working in the storage warehouses of highly toxic chemicals of the same age category. The relative androgen deficiency in personnel of chemically hazardous objects is transient in nature. Termination of work with highly toxic chemicals for a period of up to 14 days leads to a significant increase in the total testosterone in the blood of men.*

Key words: *androgen deficiency, stress factors, chemically dangerous object, testosterone, prolactin, gonadotropins, adenohypophysis, reproductive system, highly toxic chemicals.*

Контактный телефон: +7-921-649-94-90; e-mail: vmeda-nio@mil.ru