

На правах рукописи



КИСЛЯКОВА Агата Александровна

**БИОМАРКЕРЫ ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ
В СИСТЕМЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У
РАБОТНИКОВ ЭЛЕКТРОСЕТЕВЫХ ОБЪЕКТОВ**

3.2.4. Медицина труда

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

Научный руководитель: Заслуженный деятель науки РФ,
доктор биологических наук, профессор
Кузьмина Людмила Павловна

Официальные оппоненты: **Шпагина Любовь Анатольевна**
доктор медицинских наук, профессор /
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Новосибирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации,
заведующая кафедрой госпитальной терапии и
медицинской реабилитации

Баландович Борис Анатольевич
доктор медицинских наук, профессор /
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего
образования «Алтайский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
научное учреждение «Восточно-Сибирский
институт медико-экологических исследований»
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации

Защита состоится «27» ноября 2023 г. в 11:00 на заседании Диссертационного совета 24.1.176.01 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт медицины труда имени академика Н.Ф. Измерова» по адресу: 105275, г. Москва, пр. Буденного, д. 31

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НИИ МТ» и на официальном сайте ФГБНУ «НИИ МТ» - www.irioh.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор биологических наук, профессор

Рубцова Нина Борисовна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность. Для сохранения трудового потенциала работников особое значение имеет профилактика неинфекционных заболеваний, в том числе профессиональных и производственно обусловленных заболеваний, и управление профессиональными рисками (Измеров Н.Ф., 2014; Бухтияров И.В., 2022). В Российской Федерации одной из наиболее острых проблем является высокая смертность мужчин трудоспособного возраста, что требует принятия дополнительных мер для снижения данного показателя (Смирнова Т.М., Крутько В.Н., 2017). В рамках указа Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 года № 254 «О стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» совершенствование системы охраны здоровья работающего населения, выявление и профилактика производственно обусловленных нарушений состояния здоровья определено в качестве приоритетного направления.

Неблагоприятные факторы производственной среды вносят существенный вклад в развитие и прогрессирование эндокринных и сердечно-сосудистых заболеваний у работников и могут являться причиной профессиональной непригодности, потери трудоспособности и инвалидизации (Бухтияров И.В., 2016).

Актуальность проблемы безопасности электромагнитных полей на рабочих местах объясняется темпами развития отрасли обеспечения электрической энергией и соответствующим ростом численности электротехнического персонала. В первую очередь это электромонтеры, обслуживающие открытые распределительные устройства, воздушные линии электропередачи и кабельные линии электропередачи. Обеспечение безопасности работников, трудящихся в условиях воздействия электрического и магнитного полей (ЭП и МП) промышленной частоты (ПЧ), осуществляется не только благодаря соблюдению требований гигиенических регламентов, но и за счет разработки лечебно-профилактических методов предупреждения и минимизации ущерба здоровью (Пальцев Ю.П., Рубцова Н.Б., Походзей Л.В., Перов С.Ю., Токарский А.Ю., 2016).

Несмотря на многочисленные исследования, посвященные изучению

патогенетических механизмов воздействия электромагнитных полей на организм, вопрос объективной функциональной и лабораторной оценки клинических проявлений длительного воздействия ЭП и МП ПЧ и степени их выраженности остается дискуссионным (Пальцев Ю.П., 2003, 2004, 2008, 2013, 2015; Иванов А.В., Марченко М.Е., Мисриханов М.Ш., Рубцова Н.Б., Токарский А.Ю., 2007; Москвин С.В., 2007; Мартынюк В.С., 2008; Баландович Б.А., 2018; Мордвинцева А.Ю., 2020).

Для выявления неблагоприятного воздействия производственных факторов на организм человека все большее значение приобретает использование широкого спектра лабораторных показателей, которые позволяют выявить ранние признаки нарушения здоровья, расширить представления о патогенетических механизмах развития патологических процессов и оценить индивидуальную чувствительность к воздействию факторов на основе исследования биохимического полиморфизма (Кузьмина Л.П., 1998, 2015, 2020, 2021; Шпагина Л.А., 2012, 2014, 2019, 2021; Помыканова Ю.С., 2016; Хотулева А.Г., 2017; Анохин Н.Н., 2022).

Учитывая имеющиеся литературные данные о негативном влиянии длительного воздействия ЭП и МП ПЧ на состояние эндокринной и сердечно-сосудистой систем, представляется актуальным исследование показателей углеводного, липидного, адипокинового обменов и показателей андрогенного статуса, патогенетически значимых в развитии патологии указанных систем.

Степень разработанности темы исследования. Исследования, связанные с изучением негативного влияния воздействия ЭП и МП ПЧ на показатели метаболических процессов, немногочисленны и противоречивы. Накопленные данные свидетельствуют о том, что длительное и систематическое воздействие ЭП и МП с уровнями, превышающими допустимые значения, является одним из значимых факторов риска развития раннего атеросклероза, гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда (Бабанов С.А., 2016; Гичев Ю.П. и др., 1999; Тихонова Г.И., 2003; Трошин В.В. и др., 2016). Ряд авторов указывает на изменение концентраций показателей углеводного и липидного обменов у работников, подвергающихся длительному воздействию полей

(Думанский Ю. Д. и др., 1977; Harakawa S., 2004; Mhaibes A.A., 2018). Наряду с этим, некоторые исследования не подтвердили данные, предполагающие связь между профессиональным воздействием ЭП и МП ПЧ и изменениями в метаболизме липидов и углеводов (Agrotis A., 2019; Yaghmaei P., 2010).

Влияние воздействия ЭП и МП ПЧ на гормональные параметры мужской половой системы является темой продолжающихся научных работ. В то время как многие исследования предполагают негативное влияние на репродуктивное здоровье мужчин, выражающееся в снижении уровней половых гормонов, ухудшении показателей фертильности и гистологической картины половых желез (Gye M.C., 2012; Tenorio V.M., 2012; Mohammadi H., 2021), имеются данные об отсутствии биоэффектов неионизирующего излучения на показатели андрогенного статуса (Lee H.J., 2010).

Таким образом, представляется актуальным поиск биохимических и молекулярно-генетических маркеров для раннего выявления гормонально-метаболических нарушений и оптимизации профилактики эндокринной и сердечно-сосудистой патологии с учетом индивидуальных особенностей метаболических процессов у работников электросетевых объектов.

Цель работы: научное обоснование использования информативных биохимических и молекулярно-генетических маркеров гормонально-метаболических нарушений в системе профилактических мероприятий у работников электросетевых объектов.

Задачи:

1. Определить ведущие производственные факторы и сформировать профессионально-производственные группы работников электросетевых объектов, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ, с учетом стажа работы.
2. Изучить частоту встречаемости неинфекционных заболеваний и нарушений углеводного и липидного обменов у работников электросетевых объектов на основании результатов периодических медицинских осмотров.
3. Проанализировать показатели углеводного, липидного, адипокинового

обменов и андрогенного статуса у работников электросетевых объектов, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ, с учетом стажа работы.

4. Изучить наличие взаимосвязей между показателями углеводного, липидного, адипокинового обменов и андрогенного статуса для оценки межсистемных взаимодействий гормонально-метаболических процессов у работников электросетевых объектов.

5. Исследовать полиморфные варианты генов ферментов антиоксидантной защиты: супероксиддисмутаза - SOD2 (C47T), глутатионпероксидаза - GPX4 (C718T); адипокинов и их рецепторов: лептин - LEP (G2548A), рецептор лептина - LEPR (Arg223Gln), рецептор адипонектина - ADIPOR2 (G795A); глобулина, связывающего половые гормоны – SHBG (rs12150660) и оценить их взаимосвязь с развитием гормонально-метаболических нарушений у работников электросетевых объектов.

6. Определить наиболее информативные биохимические и молекулярно-генетические маркеры риска развития гормонально-метаболических нарушений для включения в комплекс лабораторных показателей, позволяющий выявлять группы высокого риска патологии среди работников электросетевых объектов.

Научная новизна. Впервые у работников электросетевых объектов проведено комплексное исследование показателей гормонально-метаболических нарушений и полиморфных вариантов генов, характеризующих адипокиновый обмен, антиоксидантную защиту, и гена глобулина, связывающего половые гормоны.

Показано негативное влияние сочетанного воздействия ЭП и МП ПЧ на показатели андрогенного статуса, показатели липидного и адипокинового обменов, взаимосвязанных между собой и ассоциированных с сердечно-сосудистой патологией. У работников электросетевых объектов выявлена зависимость изменений гормонально-метаболических показателей от стажа работы.

Выявлена взаимосвязь однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной защиты (SOD2 (C47T)), адипокинов и их рецепторов (LEP (G2548A), LEPR (Arg223Gln), ADIPOR2 (G795A)), а также гена глобулина,

связывающего половые гормоны (SHBG (rs12150660)) с развитием гормонально-метаболических нарушений, ассоциированных с повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии, среди работников электросетевых объектов.

Научно обоснован дифференцированный комплекс молекулярных маркеров, характеризующий гормонально-метаболические нарушения у работников электросетевых объектов с учетом стажа работы для включения в систему профилактических мероприятий с целью сохранения профессиональной пригодности и трудового долголетия.

Теоретическая и практическая значимость. Выявленный комплекс биохимических маркеров липидного, адипокинового обменов и андрогенного статуса (триглицериды, липопротеиды высокой плотности, индекс атерогенности, общий тестостерон, глобулин, связывающий половые гормоны, лептин) может использоваться для углубленного обследования работников электросетевых объектов в целях прогноза развития гормонально-метаболических нарушений при проведении периодических медицинских осмотров. Выявленный комплекс молекулярно-генетических маркеров (ферментов антиоксидантной защиты (SOD2 (C47T)), адипокинов и их рецепторов (LEP (G2548A), LEPR (Arg223Gln), ADIPOR2 (G795A)), а также глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG (rs12150660)) может использоваться для дополнительной оценки индивидуального риска развития гормонально-метаболических нарушений среди работников электросетевых объектов.

На основании проведенных исследований разработана методика прогнозирования развития метаболического синдрома у работников электросетевых объектов, которая может применяться в системе профилактических и лечебно-диагностических мероприятий. Определение степени индивидуального риска развития гормонально-метаболических нарушений позволит обоснованно сформулировать рекомендации по рациональному трудоустройству и определить показания к углубленному обследованию работников с целью профилактики эндокринной и сердечно-сосудистой патологии.

Диссертационная работа выполнена в рамках тем научно-исследовательских работ ФГБНУ «НИИ МТ» НИР № FGFE-2020-0001 «Молекулярно-генетические и клиничко-лабораторные маркеры для персонифицированной оценки риска развития и прогноза течения профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний», НИР № FGFE-2022-0004 «Закономерности формирования профессиональных заболеваний от воздействия вредных производственных факторов на основе теории (гипотезы) профессиональных рисков их развития (на модели ведущих нозологических форм профессиональной и производственно-обусловленной патологии)».

Методология и методы исследования. Проведенное исследование направлено на анализ условий труда и установление связи между воздействием вредных факторов и развитием гормонально-метаболических нарушений у работников электросетевых объектов.

В ходе работы проводился анализ данных периодических медицинских осмотров, углубленное исследование биохимических и молекулярно-генетических маркеров в соответствии с международными стандартами. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ «StatTech 3.1.4» (разработчик - ООО «Статтех», Россия), «STATISTICA 10.0» (разработчик - Stat Soft Inc., США) и Microsoft Excel (разработчик - Microsoft Office, США).

Положения, выносимые на защиту:

1. Длительное воздействие неблагоприятных производственных факторов на работников электросетевых объектов способствует формированию нарушений липидного, адипокинового и гормонального обменов, выраженность которых нарастает с увеличением стажа работы.

2. Однонуклеотидные полиморфизмы генов адипокинов и их рецепторов, глобулина, связывающего половые гормоны, и ферментов антиоксидантной защиты взаимосвязаны с развитием гормонально-метаболических нарушений и являются маркерами персонифицированного риска развития эндокринной и сердечно-сосудистой патологии у работников электросетевых объектов.

3. Сформирован дифференцированный комплекс биохимических и генетических маркеров, характеризующий гормонально-метаболические нарушения у работников электросетевых объектов с учетом стажа работы, для включения в систему профилактических мероприятий с целью сохранения профессиональной пригодности и трудового долголетия.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов проведенных исследований подтверждается применением современных методов исследования, большим объемом репрезентативных данных (всего выполнено 7720 скрининговых и 2888 углубленных лабораторных исследований), современных методов статистической обработки данных. Доля участия в разработке – 80%, сборе и обработке данных – 100%, проведении исследований – 100%, анализе и представлении материалов – 90%.

Подана заявка на получение патента РФ на изобретение № 2023109086 «Оценка риска развития метаболического синдрома у мужчин при воздействии электрических и магнитных полей промышленной частоты» (приоритет от 11.04.2023).

Результаты работы легли в основу разработки 3 методических рекомендаций, утвержденных на Ученом совете ФГБНУ «НИИ МТ»: «Оценка риска развития андрогенного дефицита у работников, подвергающихся воздействию электромагнитного поля промышленной частоты», 2022 г. «Оценка риска развития эндокринных нарушений у работников, подвергающихся воздействию электромагнитных полей промышленной частоты, на основании исследования гормонально-метаболических показателей», 2022 г. «Оценка риска развития метаболических нарушений у работников, подвергающихся воздействию электромагнитных полей промышленной частоты, на основании исследования однонуклеотидных полиморфизмов генов ферментов антиоксидантной защиты», 2022 г.

Основные результаты исследований включены в курс лекций и практических занятий на кафедре медицины труда, авиационной, космической и водолазной

медицины Института общественного здоровья им. Ф.Ф. Эрисмана ФГАОУ ВО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Основные положения диссертационной работы обсуждались на Молодежном форуме «ПРОФЕССИЯ и ЗДОРОВЬЕ», 5 - 7 июля 2022 г., г. Светлогорск (диплом за 3-е место в конкурсе научных работ молодых ученых и специалистов); на заседании Ученого совета ФГБНУ «НИИ МТ» 21 ноября 2022 г.; на Международной научно-практической конференции «Здоровье и окружающая среда», 24 - 25 ноября 2022 г. г. Минск, Респ. Беларусь (диплом за 1-е место в конкурсе научных работ молодых ученых и специалистов); на II Всероссийской научно-практической конференции «Перспективные направления медицины будущего», 15 - 16 декабря 2022 г., г. Дубна; на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Трудовое долголетие: инновационная кристаллизация проблем ранней диагностики, лечения и реабилитации сердечно-сосудистых, респираторных и онкологических заболеваний» 08-09 июня 2023 года, Новосибирск.

Апробация работы проведена на заседании специалистов клинического отдела профессиональных и производственно-обусловленных заболеваний и отдела по изучению гигиенических проблем в медицине труда ФГБНУ «НИИ МТ» 3 мая 2023г.

Публикации. По теме диссертационной работы опубликовано 6 работ, из которых 3 статьи опубликованы в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, в том числе 2 статьи в рецензируемых научных изданиях по научной специальности 3.2.4. Медицина труда.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 184 страницах машинописного текста, иллюстрирована 36 таблицами и 30 рисунками, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, списка сокращений и 1 приложения. Библиографический список содержит 192 источника, из них 117 отечественных и 75 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В **первой главе** приведен обзор отечественных и зарубежных работ, отражающих современные представления о патогенетических механизмах воздействия ЭП и МП ПЧ на формирование гормонально-метаболических нарушений. Рассмотрены публикации, посвящённые изучению роли полиморфных вариантов генов, регулирующих систему антиоксидантной защиты, адипокиновый обмен и состояние мужской половой системы. На основании аналитического обзора литературы сформирован комплекс биохимических и молекулярно-генетических маркеров для оценки риска развития гормонально-метаболических нарушений у работников электросетевых объектов.

Во **второй главе** представлены дизайн исследования, гигиеническая и клиническая характеристика обследуемых групп, объем и методы исследования. Работа выполнялась в соответствии с поставленными целью и задачами согласно схеме проведения исследований (рисунок 1).

Проведен анализ данных периодических медицинских осмотров 3860 работников электросетевых объектов, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ.



Рисунок 1 – Схема проведения исследований

Дополнительное лабораторное исследование проведено 144 работникам электросетевых объектов. Критерии включения: мужчины старше 30-ти лет; работа, связанная с техническим обслуживанием электросетевых объектов напряжением 50 В и выше переменного тока, и 75 В и выше постоянного тока, проведением в них оперативных переключений, выполнением строительных, монтажных, наладочных, ремонтных работ; воздействие электрического и магнитного поля промышленной частоты (приказ Минздрава от 31.12.2020 №988н/1420н). Критерии исключения: наличие в анамнезе сахарного диабета 2 типа и онкологических заболеваний.

Широко используемые кабельные линии электропередачи напряжением 110 – 500 кВ изготавливаются в однофазном исполнении, при котором всегда и только генерируется МП ПЧ, представляющее потенциальную опасность для здоровья работников (Иванов А. В., 2007; Рубцова Н. Б., 2015, 2018, 2019; Смекалов В. В., 2013; Дубицкий С. Д., 2017). В связи с чем электромонтеры по ремонту и монтажу кабельных линий электропередачи были отнесены в отдельную профессиональную группу. Таким образом сформированы группы:

- группа ЭП и МП ПЧ, или сочетанного воздействия полей – электромонтеры оперативно-выездной бригады, электромонтеры по эксплуатации распределительных сетей, электрослесари по ремонту оборудования распределительных устройств, электромонтеры по ремонту воздушных линий электропередачи, электромонтеры по обслуживанию подстанций - 94 человека;

- группа МП ПЧ – электромонтеры по ремонту и монтажу кабельных линий электропередачи - 50 человек.

Для сравнения показателей, характеризующих гормонально-метаболические нарушения, сформирована контрольная группа (n=40). Критерии исключения: работа в условиях воздействия ЭП и МП ПЧ, наличие в анамнезе патологии сердечно-сосудистой и эндокринной систем, наличие диагноза

ожирение или индекс массы тела (ИМТ) ≥ 30 кг/м², уровень гликемии $\geq 7,0$ ммоль/л.

В целях повышения достоверности результатов и снижения влияния факторов, связанных с высоким ИМТ, дополнительно проводился сравнительный анализ показателей среди групп работников, не имеющих ожирения (группа МП ПЧ n=27, группа ЭП и МП ПЧ n=61).

Лабораторное исследование включало анализ показателей, характеризующих углеводный (инсулин, гликированный гемоглобин, расчет индекса инсулинорезистентности), липидный (триглицериды, липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), расчет индекса атерогенности (ИА)) и адипокиновый (лептин, адипонектин, расчет отношения адипонектина к лептину) обмены, показатели, характеризующие состояние мужской половой системы (дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭАС), общий тестостерон (ОТ), свободный тестостерон (СвТ), глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ)).

С целью определения индивидуальной предрасположенности к развитию гормонально-метаболических нарушений обследованным был проведен молекулярно-генетический анализ методом полимеразной цепной реакции в «режиме реального времени» для выявления однонуклеотидных полиморфизмов генов антиоксидантов (GPX4 rs713041; SOD2 rs4880), адипокинов (LEP rs7799039; LEPR rs113710; ADIPOR2 rs16928751) и глобулина, связывающего половые гормоны (SHBG rs12150660).

Все исследования проведены с информированного добровольного согласия в соответствии с Федеральным законом от 21.11.2011г. № 323-ФЗ и с соблюдением этических стандартов в соответствии с требованиями Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации. Проведение клинического исследования одобрено заключением локального комитета по этике ФГБНУ «НИИ МТ» (протокол заседания №17 от 16.12.2015 г.).

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ

StatTech 3.1.4 и STATISTICA 10.0. Результаты количественных данных при распределении, отличном от нормального, представлены в виде медианы и межквартильного диапазона - Ме (Q1; Q3). Применялись параметрические (t-критерий, однофакторный дисперсионный анализ, коэффициент корреляции Пирсона) и непараметрические (критерии Манна-Уитни, Краскела-Уоллиса, коэффициент корреляции Спирмена, гамма (γ)) методы. Межгрупповые различия качественных характеристик анализировались с помощью вычисления критерия Пирсона (χ^2 – хи-квадрат) с использованием таблиц сопряженности. Для построения прогностических моделей использовались методы линейной и логистической регрессии, для оценки диагностической значимости количественных признаков – метод анализа ROC-кривых.

В **третьей главе** описаны результаты периодических медицинских осмотров и углубленного обследования работников электросетевых объектов.

По результатам анализа периодического медицинского осмотра электротехнического персонала выявлено преобладание болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (МКБ 10: E00-E90) - 34,8% (88% - ожирение). Второе место по распространенности заняли болезни системы кровообращения (МКБ 10: I00-I99) - 20,5% (70% - заболевания, характеризующиеся повышенным артериальным давлением).

Анализ результатов лабораторного скрининга показал, что у 51,5% работников уровень общего холестерина выше 5,5 ммоль/л, у 36,9% уровень глюкозы выше 6,1 ммоль/л, из них у 29,1% - выше 7,0 ммоль/л.

При проведении углубленного лабораторного обследования сравнительный анализ показателей липидного профиля выявил наиболее выраженные изменения в группе ЭП и МП ПЧ, в том числе, в группах, сопоставимых по ИМТ (таблица 1).

Более высокие уровни холестерина, ЛПНП и ИА, более низкая концентрация ЛПВП в группе воздействия ЭП и МП ПЧ указывают на развитие дислипидемии у работников, подвергающихся сочетанному воздействию полей.

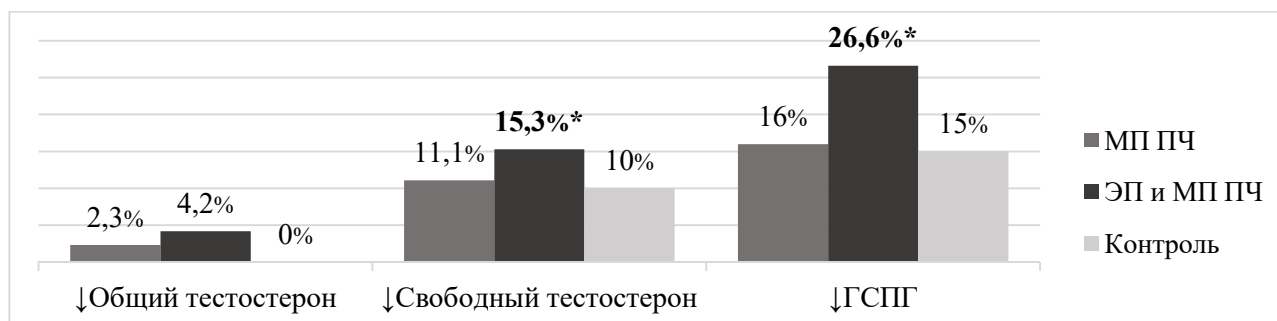
Таблица 1 – Лабораторные показатели липидного обмена в группах

Параметры	Референтный интервал	МП ПЧ, n=27	ЭП и МП ПЧ, n=61	Контроль, n=40
		1	2	3
Холестерин, ммоль/л	< 5,5	5,1 (4,5; 5,5)	5,5 (4,8; 6,4)*	5,0 (4,5; 5,5)
Триглицериды, ммоль/л	< 1,8	1,22 (0,94; 1,51)	1,53 (1,22; 2,14)	1,5 (1,26; 1,94)
ЛПВП, ммоль/л	> 1,0	1,29 (1,14; 1,5)*	1,08 (0,92; 1,23) #	1,06 (0,94; 1,26)
ЛПНП, ммоль/л	< 3,1	3,35 (3,02; 3,65)	3,96 (3,16; 4,47)*	3,5 (2,67; 3,82)
ИА, усл.ед.	2,2 – 3,5	3,02 (2,04; 4,28)	4,05 (3,35; 4,88)* #	3,6 (2,9; 4,1)

Примечание: * - достоверные различия с группой контроля; # - достоверные различия с группой МП ПЧ

Анализ показателей адипокинового обмена выявил более высокую концентрацию лептина в группе воздействия ЭП и МП ПЧ ($p=0,04$) относительно группы контроля: 8,6 (3,7; 14) нг/мл и 6,05 (4,1; 11,1) нг/мл соответственно. В группе сочетанного воздействия полей выявлена положительная корреляционная связь между уровнем лептина и стажем ($p=0,351$, $p=0,011$), тогда как в группах контроля и МП ПЧ соответствующей связи обнаружено не было. При увеличении стажа на 1 год в группе работников, подвергающихся сочетанному воздействию ЭП и МП ПЧ, следует ожидать увеличение уровня лептина на 0,402 нг/мл.

Анализ показателей андрогенного статуса выявил, что у 26,6% и 15,3% работников, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ, наблюдались уровни глобулина, связывающего половые гормоны, и свободного тестостерона ниже референтных значений (рисунок 2).



Примечание: *- $p<0,05$ по сравнению с группой контроля

Рисунок 2 – Частота встречаемости уровней показателей андрогенного статуса ниже референтных значений

Анализ показателей в группах, сопоставимых по ИМТ, свидетельствует о более низких уровнях ОТ, СвТ, ГСПГ в группе сочетанного воздействия полей по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), концентрации ГСПГ и ДГЭАС ниже относительно группы МП ПЧ (таблица 2).

Таблица 2 – Лабораторные показатели андрогенного статуса у групп, сопоставимых по ИМТ

Параметры	Референтный интервал	МП ПЧ, (n=27)	ЭП и МП ПЧ, (n=61)	Контроль, n=40
		1	2	3
ОТ, нмоль/л	5,9 - 21,0	17,3 (12,0; 20,0)	16,0 (12,0; 20,6)*	18,9 (14,7; 23,2)
ГСПГ, нмоль/л	12,9 - 61,7	27,1 (18,5; 33,8)	22 (13,3; 28,7)*#	27,2 (14,0; 38,9)
СвТ, пг/мл	4,5 - 42	7,9 (6,0; 9,5)*	7,4 (6,1; 11,0)*	10,0 (7,8; 14,0)
ДГЭАС, мкмоль/л	2-15	9,6 (7,7; 14,0)	5,8 (3,8; 8,3)#	7,8 (4,7; 13,3)

Примечание: * - достоверные различия с группой контроля; # - достоверные различия с группой МП ПЧ

Учитывая, что половые гормоны являются возраст ассоциированными, расчет корреляционной связи между исследуемыми показателями и стажем проводился среди работников 50-59 лет (МП ПЧ n=24; ЭП и МП ПЧ n=28) (таблица 3).

Таблица 3 – Результаты корреляционного анализа взаимосвязи андрогенов с возрастом и стажем в группах

Показатели	Характеристика корреляционной связи – ρ (коэффициент корреляции Спирмена)	
	МП ПЧ	ЭП и МП ПЧ
Возраст – ГСПГ	-0,060	0,058
Стаж – ГСПГ	-0,270	-0,248*
Возраст – ОТ	-0,338	-0,263
Стаж – ОТ	-0,295	-0,513**
Возраст – СвТ	-0,261	-0,251
Стаж – СвТ	-0,296	-0,422*
Возраст – ДГЭАС	-0,082	-0,080
Стаж – ДГЭАС	-0,102	-0,293

Примечание: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$

Данные, полученные с помощью метода линейной регрессии, свидетельствуют об отрицательной корреляционной связи между стажем и

уровнями андрогенов в группе воздействия ЭП и МП ПЧ. При увеличении стажа на 1 год следует ожидать снижение уровня ОТ на 0,617 нмоль/мл, СвТ – на 0,316 пг/мл.

Изменение показателей липидного, адипокинового обменов и андрогенного статуса ассоциировано с развитием метаболического синдрома (МС), являющегося доказанным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Вероятность развития МС в 2,9 раза выше (ОШ=2,903, 95% ДИ: 1,21-6,959) в группе воздействия ЭП и МП ПЧ. Была разработана прогностическая модель для определения вероятности развития МС в зависимости от вредного фактора, индекса атерогенности и лептина методом бинарной логистической регрессии (таблица 4).

Таблица 4 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью развития МС

Предиктор	Скорректированные значения для многофакторной модели	
	ОШ; 95% ДИ	р
ЭП и МП ПЧ	4,255; 1,534–11,799	0,005
ИА	2,536; 1,765–3,644	<0,001
Лептин	1,118; 1,060–1,179	<0,001

Чувствительность и специфичность модели составили 82,2% и 85,1% соответственно.

В **четвертой главе** представлены результаты корреляционного анализа, который выявил взаимосвязи между показателями углеводного, липидного и адипокинового обменов в группах.

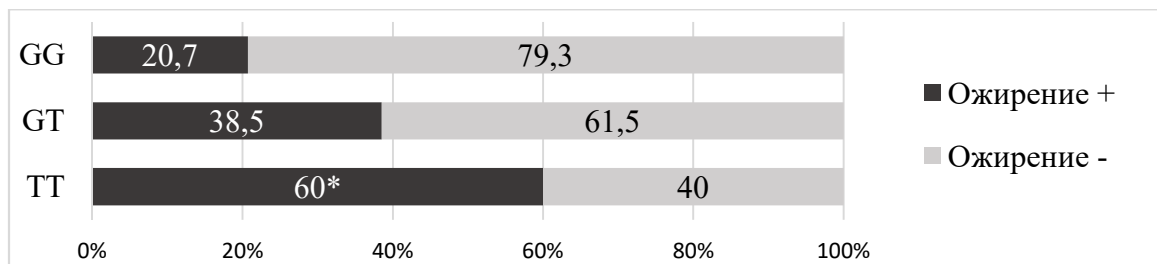
В группе работников, подвергающихся воздействию МП ПЧ, выявлены умеренной и слабой тесноты взаимосвязи ОТ и ГСПГ с индексом атерогенности ($\rho=-0,391$, $\rho=-0,296$ соответственно; $p < 0,05$), что подчеркивает чувствительность индекса к нарушениям андрогенного статуса. Также выявлена взаимосвязь ОТ с индексом инсулинорезистентности ($\rho=-0,286$), ГСПГ с глюкозой и холестерином ($\rho=-0,319$, $\rho=-0,3$ соответственно) ($p < 0,05$). В группе воздействия ЭП и МП ПЧ отмечалось отсутствие корреляционных взаимосвязей между данными показателями, что свидетельствует о разобщенности углеводного, липидного

обменов с показателями андрогенного статуса и может быть связано с развитием гормонально-метаболических нарушений у работников данной группы.

В пятой главе приведены результаты молекулярно-генетического исследования маркеров гормонально-метаболических нарушений у работников электросетевых объектов.

Генотип CC гена SOD2 ассоциирован с повышенным риском развития дислипидемии (ОШ=3,091, 95% ДИ: 1,166-8,197). При оценке уровней холестерина, триглицеридов, ИА в зависимости от генотипов SOD2, выявлены статистически значимые различия ($p = 0,033$, $p = 0,045$, $p = 0,016$ соответственно).

Наличие генотипа TT гена SHBG ассоциировано с развитием гиперлептинемии и сниженным уровнем ЛПВП ($p = 0,049$). Наличие аллели T гена SHBG увеличивает риск развития ожирения: ОШ=2,607 (95% ДИ: 1,303-5,216) (рисунок 3).



Примечание: * - достоверные различия с группой GG

Рисунок 3 – Частота встречаемости ожирения у работников электросетевых объектов в зависимости от генотипа SHBG, %

Установлено, что генотип GG гена LEPR является фактором риска развития абдоминального ожирения (ОШ=4,675, 95% ДИ: 1,687-12,955) и ассоциирован с более низким уровнем ЛПВП ($p=0,041$) и более высоким уровнем триглицеридов ($p=0,036$). Показана ассоциация генотипа GG гена ADIPOR2 с более высоким уровнем ЛПНП ($\gamma=0,489$, $p<0,001$) и аллели G гена LEP с более низкими уровнями ОТ ($\gamma=-0,253$, $p=0,022$) и СвТ ($\gamma=-0,339$, $p=0,017$).

Согласно результатам молекулярно-генетических исследований, однонуклеотидные полиморфизмы генов системы антиоксидантной защиты, обмена адипокинов и андрогенов ассоциированы с развитием гормонально-метаболических нарушений у работников электросетевых объектов (таблица 5).

Таблица 5 – Ассоциации молекулярно-генетических маркеров с развитием гормонально-метаболических нарушений у электротехнического персонала

Система	Фактор риска		Ассоциация с:
	Ген ОНП	Генотип/ Аллель	
Адипокиновый обмен	LEPR rs1137101	GG	абдоминальное ожирение, низкий уровень ЛПВП, высокий уровень триглицеридов
	ADIPOR2 rs16928751	GG	высокий уровень ЛПНП
	LEP rs7799039	G	низкий уровень ОТ и СвТ
Антиоксидантная защита	SOD2 rs4880	CC	высокий уровень ИА, триглицеридов и холестерина
Андрогенный статус	SHBG rs12150660	T	развитие ожирения
		TT	низкий уровень ЛПВП, гиперлептинемия

В **шестой** главе представлено обсуждение результатов исследования. Полученные данные свидетельствуют о негативном влиянии длительного воздействия ЭП и МП ПЧ на состояние липидного обмена, адипокинового обмена и мужской половой системы, ассоциированных с развитием эндокринопатий и ССЗ.

Высокая распространенность ожирения и заболеваний сердечно-сосудистой системы среди работников электросетевых объектов определяет актуальность исследований, направленных на выявление факторов, способствующих развитию гормонально-метаболических нарушений, включающих влияние неблагоприятных производственных факторов и индивидуальную предрасположенность организма к развитию патологии.

Согласно результатам проведенных исследований, в развитии гормонально-метаболических нарушений имеют значение однонуклеотидные полиморфизмы генов ферментов антиоксидантной защиты, адипокинов и их рецепторов, а также глобулина, связывающего половые гормоны.

На основании проведенного исследования и данных литературы сформирован комплекс молекулярных маркеров, позволяющий выявить группы высокого риска развития гормонально-метаболических нарушений для

оптимизации мер профилактики с учетом стажа работы и индивидуальных особенностей организма. При проведении предварительных и периодических медицинских осмотров лиц, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ, предлагается проведение базового генетического скрининга и определение дополнительного биохимического профиля в зависимости от стажа работы (таблица 6).

Таблица 6 – Комплекс молекулярных маркеров для прогноза риска развития гормонально-метаболических нарушений у работников электросетевых объектов

Базовый генетический скрининг	
Адипокины и их рецепторы	LEPR (rs1137101), ADIPOR2 (rs16928751), LEP (rs7799039)
Супероксиддисмутаза	SOD2 (rs4880)
Глобулин, связывающий половые гормоны	SHBG (rs12150660)
Биохимический профиль	
Биохимические показатели	Стаж
<ul style="list-style-type: none"> ● глюкоза, холестерин ● липидный профиль 	До 10 лет
<ul style="list-style-type: none"> ● глюкоза, холестерин ● липидный профиль ● ОТ, ГСПГ 	10-19 лет
<ul style="list-style-type: none"> ● глюкоза, холестерин ● липидный профиль ● ОТ, ГСПГ ● лептин 	20 и более лет

Анализируя данные биомаркеры, становится возможным обнаружение ранних признаков эндокринопатии и нарушений, ассоциированных с ССЗ, до того, как они проявятся клинически, что позволяет при необходимости принять оперативные меры профилактики.

ВЫВОДЫ

1. Анализ данных медицинских осмотров работников электросетевых объектов, подвергающихся воздействию ЭМП ПЧ, превышающих ПДУ (5кВ/м для

ЭП и 100 мкг/л для МП), (3860 человек) выявил преобладание болезней эндокринной системы, расстройств питания и нарушений обмена веществ (МКБ 10: E00-E90), распространенность которых составила 34,8%, и болезней системы кровообращения (МКБ 10: I00-I99), диагностированных у 20%. При этом в структуре болезней эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ 88% составило ожирение (МКБ 10: E66), в структуре болезней системы кровообращения 70% составили заболевания, характеризующиеся высоким кровяным давлением (МКБ 10: I10-I15).

2. У работников, подвергающихся сочетанному воздействию ЭП и МП ПЧ, установлено достоверное повышение уровня индекса атерогенности (4,05 (3,35; 4,88) усл. ед.) в сравнении с группой воздействия МП ПЧ (3,02 (2,04; 4,28) усл. ед.) ($p=0,009$), что свидетельствует о более выраженных нарушениях липидного обмена у работников, подвергающихся сочетанному воздействию полей.

3. У работников, подвергающихся воздействию МП ПЧ и сочетанному воздействию ЭП и МП ПЧ, в сравнении с контрольной группой выявлено снижение уровней общего и свободного тестостерона ($p < 0,05$). Снижение уровня ГСПГ выявлено только в группе сочетанного воздействия ЭП и МП ПЧ (20,4 (11,5; 28,1) нмоль/л) относительно группы контроля (27,2 (14,0; 40,0) нмоль/л) ($p < 0,001$), что свидетельствует о более значимом влиянии сочетанного воздействия полей на регуляцию показателей андрогенного статуса.

4. У работников, подвергающихся сочетанному воздействию ЭП и МП ПЧ, установлена зависимость от стажа показателей андрогенного статуса (общего тестостерона ($r = -0,513$, $p=0,005$), свободного тестостерона ($r = -0,422$; $p=0,025$) и глобулина, связывающего половые гормоны ($r = -0,248$; $p=0,03$)) и показателей адипокинового обмена (увеличение уровня лептина ($r = 0,351$, $p=0,011$), снижение отношения адипонектина к лептину ($r = -0,394$, $p=0,004$)).

5. В группе воздействия МП и контрольной группе наблюдали умеренной тесноты корреляционные связи между показателями андрогенного статуса и показателями углеводного и липидного обменов, тогда как у работников,

подвергающихся сочетанному воздействию ЭП и МП ПЧ, отмечали отсутствие корреляционных взаимосвязей этих показателей, что свидетельствует о разобщенности межсистемных взаимодействий и может быть связано с развитием гормонально-метаболических нарушений у работников данной группы.

6. На основании использования метода бинарной логистической регрессии выделены информативные критерии для разработки прогностической модели определения вероятности развития метаболического синдрома (МС) ($p < 0,001$) в зависимости от воздействующего фактора, уровня лептина и индекса атерогенности. Шансы развития МС увеличивались в группе сочетанного воздействия ЭП и МП ПЧ в 2,765 раза (95% ДИ: 1,021 – 7,486). При увеличении показателя индекса атерогенности на 1 усл. ед. шансы развития МС увеличивались в 2,536 раза (95% ДИ: 1,765 – 3,644). При увеличении уровня лептина на 1 нг/мл шансы развития МС увеличивались в 1,118 раза (95% ДИ: 1,060 – 1,179).

7. Установлена значимость однонуклеотидных полиморфизмов гена лептина - LEP (G2548A), рецептора лептина - LEPR (Arg223Gln), рецептора адипонектина - ADIPOR2 (G795A), супероксиддисмутазы - SOD2 (C47T), глобулина, связывающего половые гормоны - SHBG (rs12150660) в развитии гормонально-метаболических нарушений и выявлены их достоверные ассоциации с клинико-лабораторными показателями у работников электросетевых объектов.

8. Выявлены информативные биохимические (показатели липидного, адипокинового обменов, половые гормоны) и молекулярно-генетические (однонуклеотидные полиморфизмы гена лептина - LEP (G2548A), рецептора лептина - LEPR (Arg223Gln), рецептора адипонектина - ADIPOR2 (G795A), супероксиддисмутазы- SOD2 (C47T), глобулина, связывающего половые гормоны - SHBG (rs12150660)) маркеры гормонально-метаболических нарушений, комплексная оценка которых на доклинической стадии позволит сформировать группы высокого риска развития эндокринной и сердечно-сосудистой патологии для оптимизации системы профилактики у работников, подвергающихся воздействию ЭП и МП ПЧ.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Кислякова А. А., Кузьмина Л.П., Хотулева А.Г., Безрукавникова Л.М. Маркёры адипокинового обмена и гормонально-метаболические нарушения у работников, подвергающихся воздействию электрических и магнитных полей промышленной частоты // Медицина труда и промышленная экология. – 2023. – Т. 63. – №. 5. – С. 292-299.

2. Кислякова А. А., Хотулева А. Г. Оценка гормонально-метаболических показателей у работников, подвергающихся воздействию магнитных и электрических полей промышленной частоты // Здоровье и окружающая среда. Сборник материалов международной научно-практической конференции, посвященной 95-летию республиканского унитарного предприятия «Научно-практический центр гигиены» – 2022. – С. 191-196.

3. Кузьмина Л. П., Кислякова А.А., Безрукавникова Л.М., Хотулева А.Г., Варакута А.Л. Влияние электромагнитных полей промышленной частоты на мужскую репродуктивную систему // Медицина труда и промышленная экология. – 2022. – Т. 62. – №. 6. – С. 397-402.

4. Кислякова А. А. Оценка показателей метаболических нарушений у работников, подвергающихся воздействию электрических и магнитных полей промышленной частоты // Материалы 4-го Международного Молодёжного Форума «ПРОФЕССИЯ И ЗДОРОВЬЕ», 5-7 июля 2022 г., Светлогорск. М.: НКО АМТ, ФГБНУ «НИИ МТ», 2022. – С. 110-114.

5. Кузьмина Л. П., Кислякова А. А., Безрукавникова Л. М. Распространенность эндокринной и сердечно-сосудистой патологии среди работников, подвергающихся воздействию магнитных полей // Материалы 16-го Российского Национального Конгресса с международным участием "ПРОФЕССИЯ И И ЗДОРОВЬЕ», Владивосток, 21-24 сентября 2021 г. – М.: НКО АМТ, 2021. – С. 293-295.

6. Кузьмина Л. П., Кислякова А.А., Безрукавникова Л.М., Хотулева А.Г., Османова П.Ш. Оценка показателей липидного обмена у работников, подвергающихся воздействию электромагнитных полей промышленной частоты // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – №. 11-2 (113). – С. 167-171.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны
 ДГЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат
 ИА – индекс атерогенности
 ИМТ – индекс массы тела
 ЛПВП – липопротеиды высокой плотности
 ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
 МП – магнитное поле
 МС – метаболический синдром
 ОТ – общий тестостерон
 ПЧ – промышленная частота
 СвТ – свободный тестостерон
 ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
 ЭП – электрическое поле