

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Алексанин С.С.¹, Алхутова Н.А.¹, Жижина О.Л.², Ковязина Н.А.¹, Нестеренко Н.В.³, Рыбников В.Ю.¹

ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ АДАПТАЦИИ К УСЛОВИЯМ АРКТИКИ: НАУЧНЫЙ ПОИСК И ПЕРСПЕКТИВЫ ВНЕДРЕНИЯ

¹Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины имени А.М. Никифорова МЧС России, 194044, Санкт-Петербург, Россия;

²Санкт-Петербургский медико-социальный институт, 195271, Санкт-Петербург, Россия;

³Управление медико-психологического обеспечения МЧС России, 121357, Москва, Россия

Комплекс климатогеографических условий Арктики обуславливает высокую интенсивность полисистемного адаптивного ответа организма, на продолжительность которого дополнительно оказывают влияние индивидуальные генетические особенности, социальные условия, психологические и рабочие нагрузки. С учетом актуальности своевременной профилактики и ранней диагностики стресс-индуцированной соматической патологии у сотрудников МЧС, работающих в неблагоприятных климатогеографических зонах, авторы оценили информативность определения уровня стероидных гормонов и инсулина в качестве лабораторных маркеров адаптации к условиям Арктики. Обоснована целесообразность разработки объективных критериев интерпретации индекса инсулин/кортизол и изучения информативности уровня 17ОН-прогестерона в качестве маркера ранних процессов адаптации к неблагоприятным климатогеографическим условиям Арктики.

Ключевые слова: Арктика; адаптивный ответ; индекс ДГЭАС/кортизол; индекс инсулин/кортизол; 17ОН-прогестерон; маркеры адаптации.

Для цитирования: Алексанин С. С., Алхутова Н.А., Ковязина Н. А., Жижина О.Л., Нестеренко Н.В., Рыбников В.Ю. Лабораторные маркеры адаптации к условиям Арктики: научный поиск и перспективы внедрения. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (5): 267-270. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-267-270>

Для корреспонденции: Ковязина Надежда Алексеевна, канд. мед. наук, зав. лаб. серологических исследований и аллергодиагностики отдела лабораторной диагностики; e-mail: nakovzn@gmail.com

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 10.11.2021

Принята к печати 16.03.2022

Опубликовано 21.05.2022

Aleksanin S.S.¹, Alkhutova N.A.¹, Kovyazina N.A.¹, Zhizhina O.L.², Nesterenko N.V.³, Rybnikov V.Yu.¹

LABORATORY MARKERS OF ADAPTATION TO ARCTIC CONDITIONS: SCIENTIFIC SEARCH AND PROSPECTS OF IMPLEMENTATION.

¹NRCERM, EMERCOM of Russia, Saint-Petersburg, Russia;

²Saint-Petersburg Medical and Social Institute;

³Department of Medical and Psychological Support, EMERCOM of Russia, Moscow, Russia

The complex of climatic and geographical conditions of the Arctic determines the high intensity of the polysystem adaptive response of the organism, the duration of which is additionally influenced by individual genetic characteristics, social conditions, psychological and work loads. Taking into account the relevance of timely prevention and early diagnosis of stress-induced somatic pathology in EMERCOM employees working in unfavorable climatic and geographical zones, the authors evaluated the informative value of determining the level of steroid hormones and insulin as laboratory markers of adaptation to Arctic conditions. The expediency of developing objective criteria for the interpretation of the insulin/cortisol index and studying the informativeness of the 17ONprogesterone level as the earliest marker of adaptation to unfavorable climatic and geographical conditions of the Arctic is substantiated

Key words: Arctic, adaptive response, DHEAS/cortisol index, insulin/cortisol index, 17ON-progesterone, adaptation markers.

For citation: Aleksanin S.S., Alkhutova N.A., Kovyazina N.A., Zhizhina O.L., Nesterenko N.V., Rybnikov V.Yu. Laboratory markers of adaptation to Arctic conditions: scientific search and prospects of implementation. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (5): 267-270 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-267-270>

For correspondence: Kovyazina N.A., Cand. Sci.Med.; e-mail: nakovzn@gmail.com

Information about authors:

Aleksanin S.S., <https://orcid.org/0000-0001-6998-1669>;

Alkhutova N.A., <https://orcid.org/0000-0002-6268-8969>;

Kovyazina N.A., <https://orcid.org/0000-0002-0482-0802>;

Zhizhina O.L., <https://orcid.org/0000-0003-2247-2319>;

Nesterenko N.V., <https://orcid.org/0000-0002-0066-9500>;

Rybnikov V.Yu., <https://orcid.org/0000-0001-5527-9342>.

Conflict of interests. The author declare the absence of conflict of interests.

Acknowledgment. The study had no sponsor support.

Received 10.11.2021

Accepted 16.03.2022

Published 21.05.2022

Введение. Комплекс климатогеографических условий Арктики обуславливает высокую интенсивность полисистемного адаптивного ответа организма, на продолжительность которого дополнительно оказывают влияние индивидуальные генетические особенности, социальные условия, психологические и рабочие нагрузки [1,2]. Известно, что истощение адаптационных резервов на фоне длительного воздействия стрессовых факторов проявляется системной дезинтеграцией и ассоциировано с увеличением риска развития соматической патологии, в том числе за счет катаболических эффектов глюкокортикоидов и катехоламинов. В ходе адаптации к условиям Севера ведущим механизмом мобилизации энергетических ресурсов служит переключение «углеводного» типа метаболизма на «белково-липидный», которое проявляется снижением уровня инсулина в крови на фоне относительно высокой концентрации кортизола. В связи с этим, для оценки напряженности процессов катаболизма предложено использовать расчет соотношения концентрации кортизола и инсулина [3].

Нами было принято во внимание, что применение лабораторных индексов обладает рядом диагностических преимуществ, особенно ценных в аспекте персонификации медицины и актуальности ранней диагностики заболеваний. Так, расчет соотношения концентраций взаимозависимых показателей позволяет определить согласованность адаптационных процессов, свойственную здоровью, и выявить их дезинтеграцию, характерную для болезни. В то же время стандартизация процессов определения концентрации каждого из компонентов лабораторного индекса обуславливает приемлемый уровень их аналитической точности. Сочетание этих преимуществ способствует достижению более высокой клинической чувствительности диагностики без ущерба ее клинической специфичности. Однако, перспективы разработки критериев интерпретации и внедрения в медицину новых интегрированных лабораторных показателей определяются интенсивностью взаимодействия между лабораторией и клиникой, поскольку в их основе лежат результаты научно-практических поисковых работ. Также, важным аспектом успеха нового клинического применения привычных лабораторных тестов является включение в образовательные программы для студентов медицинских ВУЗов и врачей клинических специальностей профессиональной информации о современных технологических и методических возможностях лаборатории, а также о различных (индивидуальном медицинском и стандартном био-статистическом) подходах к формированию референтных значений. Расширение паттерна постаналитической оценки особенно важно для тех анализов, для которых характерна высокая межиндивидуальная и индивидуальная биологическая вариация и, соответственно – широкий популяционный референтный диапазон. Например, известно, что универсальным механизмом адаптации является переключение стероидогенеза в надпочечниках с продукции глюкокортикоидов на секрецию андрогенов, в частности, ДГЭАС [4], обеспечивающее функциональное равновесие анаболических и катаболических процес-

сов и характеризующее стадии адаптивного ответа. Однако, большой размах референтных значений для этих показателей служит причиной недостаточной клинической чувствительности определения ДГЭАС и кортизола в качестве ранних маркеров адаптации. Во ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова МЧС России на основании собственных результатов научных исследований был разработан способ объективной оценки адаптационных резервов с расчетом индекса ДГЭАС/кортизол [5]. Использование индекса позволило повысить клиническую чувствительность диагностики истощения резервов адаптации у сотрудников МЧС России, проходивших плановое обследование в 2017 г., а 71% по сравнению с отдельным определением концентрации ДГЭАС и кортизола. К настоящему времени индекс уже активно используется врачами клинических подразделений стационара и поликлиники ВЦЭРМ для объективной оценки состояния здоровья мужчин, в алгоритмах лечебно-диагностических и медико-профилактических обследований сотрудников МЧС России. Этот путь от научных предпосылок до внедрения нового лабораторного теста обсуждается в ходе теоретических и практических занятий со студентами по программам «Факультетская терапия» и «Госпитальная терапия с курсом эндокринологии» для демонстрации «живого», готового к дальнейшему развитию, статуса современной клинико-лабораторной диагностики и в качестве способа совершенствования ранней диагностики и профилактики заболеваний.

При планировании настоящего исследования нами было дополнительно учтено, что стероидный гормон прогестерон также обладает адаптогенными свойствами и выступает в роли антагониста кортизола [3,4]. При этом известно, что в ходе стероидогенеза в надпочечниках прогестерон является предшественником как кортизола и альдостерона («гормонов стресса»), так и андростендиона (А4), обладающего адаптивным анаболическим эффектом. Общим для кортизола и А4 предшественником служит первичный метаболит прогестерона – 17ОН-прогестерон. Напротив, обладающий выраженными адаптивными свойствами ДГЭАС синтезируется без участия прогестерона, но также служит предшественником А4 и тестостерона.

Цель исследования – оценить информативность определения уровня стероидных гормонов и инсулина в качестве лабораторных маркеров адаптации к условиям Арктики с учетом актуальности своевременной профилактики и ранней диагностики стрессиндуцированной соматической патологии у сотрудников МЧС России, работающих в неблагоприятных климато-географических зонах.

Материал и методы. Материалом для исследования служила сыворотка крови практически здоровых 74 мужчин, сотрудников МЧС России, от 22 до 49 лет (33,1±0,78), работающих в условиях Арктики. Настоящее исследование было частью комплексного медицинского обследования, включающего, помимо лабораторного, также и другие методы оценки объективного соматического и психологического статуса. Дизайн исследования имел форму научного поиска с доступом ко всему комплексу полученных данных.

Указаны материалы и методы получения результатов, о которых докладывается в статье.

Определение концентрации дегидроэпиандростерон-сульфата, кортизола, прогестерона, инсулина, андростендиона, пролактина выполнены с использованием иммунохемилюминесцентного автоматического анализатора закрытого типа «ИММУЛАЙТ ХРi» (Siemens, Германия). Результаты измерений концентрации были получены в одной аналитической серии, в условиях воспроизводимости. Удовлетворительная правильность методов подтверждалась участием в системе внешней оценки качества EQAS. Для измерения уровня 17ОН-прогестерона и альдостерона пользовались иммуноферментным методом и соответствующими системами реагентов DRG (Германия). Уровень глюкозы и триглицеридов определяли на биохимическом анализаторе DxC-600 с реактивами производителя оборудования (Beckman Coulter, США). Референсные сведения указаны в таблице. Значение индекса ДГЭАС/кортизол интерпретировали следующим образом: < 1.1 – адаптационные резервы истощены; от 1.1 до 2.1 – адаптационные резервы расходуются; > 2.1 – адаптационные резервы сохранены. Значение индекса инсулин/кортизол оценивали по отношению к референсной медиане, которая была рассчитана как частное медиан референсных диапазонов для инсулина и кортизола и составила 2.5.

Обработку результатов проводили при помощи лабораторной информационной системы qLIS «СПАРМ». Статистическую обработку результатов

проводили с помощью программ «Excel-2000» и «Statistica 10.0». Нормальность распределения оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Значимость различий при парных сравнениях оценивали с помощью Т-критерия Вилкоксона – Коновалова и U – критерия Манна-Уитни. Для сравнения полученных данных использовали критерий Краскела-Уоллиса. Данные в тексте и таблице представлены в виде $M \pm m$ [q25; q75], Me (M – средняя арифметическая, m – стандартная ошибка средней арифметической, Me – медиана, q – квартиль). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Уровни кортизола и ДГЭАС в сыворотке крови всех 74 мужчин находились в пределах референсного диапазона. Индекс ДГЭАС/кортизол составил $2,47 \pm 0,28$ и только у четырех обследованных был равен или ниже 1.1. Таким образом, у 95% обследованных мужчин не было выявлено истощения адаптационных резервов, что соответствует их относительно молодому возрасту и оценке состояния здоровья. Тем не менее, медиана значений индекса инсулин/кортизол составила 1.5 и была ниже референсной медианы для этого показателя, при этом концентрация инсулина в крови была ниже референсного диапазона у 27 из 74 мужчин (36%). Полученные данные позволяют предположить относительное усиление процессов катаболизма по пути переключения «углеводного» типа обмена на «белково-липидный», несмотря на благоприятный фон концентрации кор-

Уровень надпочечниковых стероидов и некоторых биохимических показателей крови в группах, сформированных в зависимости от уровня 17-ОН прогестерона

Показатель	Референсные значения		Группа 1		Группа 2	
	диапазон	медиана				
17-ОН прогестерон, нмоль/л	1,51-6,35	4,0	<4,0		> 4,0	
<i>n</i>	-	-	45		29	
Структурные средние	-	-	$M \pm m$	Me[q25;q75]	$M \pm m$	Me[q25;q75]
Возраст, годы	-	-	32,0 \pm 1,09	32,0 [28,0;35,0]	33,84 \pm 1,11	33,5 [28,0;39,25]
Индекс массы тела,	< 25	-	26,32 \pm 0,44	26,16 [24,8;28,41]	25,15 \pm 0,53	25,18 [23,04;26,42]
Альдостерон, пмоль/л	40-650	161	219,07 \pm 20,14*	184,5[133,5;243,25]	165,8 \pm 13,56*	138[112;209]
Андростендион, нмоль/л	2,4-12,6	6,3	8,91 \pm 0,5*	8,35[6,58;10,43]	6,49 \pm 0,6*	6,1[4,6;8,0]
Пролактин, мМЕ/л	53 – 360	131	172,54 \pm 12,78*	156[111,25;206,5]	132,5 \pm 9,55*	123[96;157]
ДГАЭС, мкмоль/л	2,20 –15,20	7,6	7,39 \pm 0,39	6,95[5,65;8,3]	7,39 \pm 0,59	7,0[4,7;8,6]
Тестостерон, нмоль/л	7,0 – 28,0	11,3	12,22 \pm 0,64	11,95[9,58;15,2]	12,34 \pm 0,66	11,9[9,6;14,9]
ДГАЭС/кортизол	> 2,1	-	2,52 \pm 0,19	2,19[1,45;2,94]	2,39 \pm 0,15	2,31[1,84;3,06]
Прогестерон, нмоль/л	0,86 – 2,9	1,7	0,97 \pm 0,06	0,8[0,60;1,2]	1,15 \pm 0,09	1,1[0,8;1,4]
Кортизол, нмоль/л	185 – 624	370	333,7 \pm 16,5	307,9[248,3;398,8]	215,3 \pm 17,5	304,7[241,2;385,3]
Триглицериды, ммоль/л	0,6 – 2,28	1,4	1,6 \pm 1,18*	1,22[0,74; 2,29]	1,07 \pm 0,12*	0,90[0,60;1,21]
Глюкоза, моль/л	3,5 – 5,8	4,7	5,04 \pm 0,08	5,0[4,63;5,23]	4,83 \pm 0,1	4,8[4,46;5,23]
Инсулин, мМЕ/л	6,0- 29,0	9,3	9,92 \pm 1,5*	5,60 [2,68;11,83]	5,35 \pm 1,0*	3,95 [2,0;5,2]
Инсулин/кортизол	-	2,5	2,92 \pm 0,41*	2,23 [1,08;3,55]	1,75 \pm 0,28*	1,27 [0,77;1,69]
id НОМА	< 2,7	-	2,29 \pm 0,37*	1,26[0,64;2,62]	1,15 \pm 0,22*	0,90[0,42;1,16]

Примечание. *- $p < 0,05$ между группами.

тизола. Наши результаты согласуются с результатами исследования В.А. Попковой [3], в котором при обследовании мужчин, жителей Архангельска, также было выявлено смещение диапазона концентраций инсулина в сторону нижнего референсного предела на фоне «нормальных» значений уровня кортизола. Авторы также сообщили [3] о смещении уровня прогестерона относительно референсной медианы в обследованной группе. В нашем исследовании у 26 из 74 обследованных мужчин (35%) уровень прогестерона в крови был ниже референсного диапазона. Однако, при разделении обследованных мужчин на группы в зависимости от уровня прогестерона, различий по другим объективным показателям лабораторного и соматического статуса выявить не удалось.

В то же время разделение обследованных мужчин в зависимости от уровня 17-ОН прогестерона оказалось более информативным. Были сформированы: 1-я группа (уровень < 4,0 нмоль/л – ниже медианы референсного диапазона) и 2-я группа (уровень > 4,0 нмоль/л – выше медианы референсного диапазона). Значения индекса ДГЭАС/кортизол в обеих группах были сопоставимы (см. таблицу). Тем не менее, у мужчин в 1-й группе были выявлены более высокие концентрации А4 и альдостерона, а также пролактина. Между тем, известно, что увеличение концентрации альдостерона характерно для начальной стадии стресс-ответа в качестве компонента адаптивного механизма повышения артериального давления, в то время как пролактин является стимулятором продукции половых стероидов в коре надпочечников в ходе адаптации к стрессу [4]. По возрасту и значениям индекса массы тела группы были сопоставимы. Однако следует отметить, что в 1-й группе значения концентрации инсулина были выше, чем во 2-й группе, а диапазон значений уровня триглицеридов и индекса НОМА был смещен к верхней границе референсного диапазона. Соотношение концентраций инсулина и кортизола также было выше в 1-й группе, в которой медиана этого показателя была сопоставима с референсной. Перечисленные особенности гормонального статуса мужчин, вошедших в 1-ю группу, могут быть рассмотрены как в аспекте «положительной» противовесной активации анаболических механизмов, так и с позиции формирования инсулинорезистентности, как негативного эффекта глюкокортикоидов [6]. Полученные лабораторные данные позволяют предположить, что в 1-й группе интенсивность ранних механизмов стрессорной реакции была выше, что проявилось более высокими значениями альдостерона, А4, инсулина и пролактина. Кроме того, наличие статистически значимых различий в уровне индекса инсулин/кортизол между группами, сформированными в зависимости от уровня 17-ОН прогестерона, подтверждает представление о системном, но многофакторном характере адаптивного ответа. При этом клиническая информативность определения отдельных и интегрированных лабораторных показателей

гормонального статуса еще требует дальнейшего всестороннего изучения.

Заключение. Полученные нами данные о понижении соотношения уровней инсулина и кортизола у мужчин, работающих в условиях Арктики, согласуются с результатами исследований, опубликованных другими авторами [3]. Следовательно, целесообразна разработка объективных критериев интерпретации индекса инсулин/кортизол в качестве маркера адаптации.

Результаты исследования позволяют рассматривать концентрацию 17-ОН прогестерона в качестве маркера ранних процессов адаптации и определяют актуальность проведения дальнейших научных исследований для установления его клинической значимости.

ЛИТЕРАТУРА

1. Проблемы здравоохранения и социального развития Арктической зоны России. Дегтева Г.Н., ред. М.:Paulsen; 2011. (Вклад России в Международный полярный год 2007/08). ISBN 9785987970492.
2. Гора Е.П. Экология человека: Учебное пособие для вузов. М.: Дрофа; 2007.
3. Попкова В.А. Анализ изменения эндокринного профиля жителей города Архангельска в течение 20 лет. *Современные проблемы науки и образования* [Электронный ресурс]. 2019; 6. Режим доступа: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29398>. Дата обращения 20 сентября 2021.
4. Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология (с основами иммунопатологии): Патофизиология. В 3-х томах. Изд. 4-е. СПб: ЭЛБИ-СПб; 2008. ISBN 9785939790314.
5. Алхутова Н.А., Ковязина Н.А. Способ оценки адаптационных резервов организма человека. Патент РФ № 2679906; 2019.
6. Селятицкая В.Г. Глюкокортикоидные гормоны: от процессов адаптации к экологическим факторам Севера до метаболических нарушений при диабете. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 2012; 32 (1): 13-20.

REFERENCES

1. Problems of health and social development of the Arctic zone of Russia. Russia's contribution to the International Polar Year 2007/08 [Problemy zdoravookhraneniya i social'nogo razvitiya Arkticheskoy zony Rossii]. Degteva G. N., ed. Moscow: Paulsen; 2011. ISBN 9785987970492. (in Russian)
2. Gora E.P. Human ecology [Ekologiya cheloveka]. Moscow: Drofa; 2007. (in Russian)
3. Popkova V.A. Analysis of change in the endocrine profile in residents of Arkhangelsk for 20 years. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 6. Available from: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29398>. (accessed 20 September 2021). (in Russian)
4. Zaichik A. Sh., Churilov L.P. General pathophysiology (with the basics of immunopathology) [Obshchaya patofiziologiya (s osnovami immunopatologii)]. Patofiziologiya. In 3 vol. 4th ed. St.Petersburg: ELBI-SPb; 2008. ISBN 9785939790314. (in Russian)
5. Alkhutova N.A., Kovyazina N.A. The method for assessing the adaptive reserves of the human body. Patent RF № 2679906; 2019. (in Russian)
6. Selyatitskaya V.G. Glucocorticoid hormones from adaptation processes to northern ecology factors up to metabolic disturbances at diabetes. *Byulleten' Sibirskogo otdeleniya RAMN*. 2012; 32 (1): 13-20. (in Russian)