

В. И. Токарь, В. В. Зырянова, С. В. Щербаков

## ХРОНИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ ФТОРИДОВ НА СОСТОЯНИЕ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У РАБОЧИХ

НИИ охраны материнства и младенчества Минздрава РФ, Екатеринбург; Медицинский научный центр профилактики и охраны здоровья рабочих промышленных предприятий, Екатеринбург

Характерным симптомокомплексом хронической фтористой интоксикации (ХФИ) является изменение морфофункционального состояния ряда эндокринных желез: щитовидной и паращитовидных [1, 2, 8, 9], надпочечников [1, 2, 5], половых желез [4, 6, 7].

Поджелудочная железа (ПЖ) играет важную роль в системе нейроэндокринной регуляции метаболических процессов [3]. Механизм действия фтора на ПЖ и особенно ее гормональную функцию изучен недостаточно [1, 2].

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей гормональной функции ПЖ у людей в условиях ХФИ. Изучалось содержание иммунореактивного инсулина (ИРИ), глюкагона (Г) и С-пептида в сыворотке крови 72 мужчин — рабочих криолитового производства в возрасте 30—50 лет (основная группа) и 17 мужчин соответствующего возраста, не испытывающих влияния соединений фтора (контрольная группа). В зависимости от продолжительности контакта с соединениями фтора (HF, NaF, криолит и др.), концентрации которых в воздухе рабочих зон, как правило, превышали ПДК в 5—20 раз и более, исследуемый контингент был распределен следующим образом: до 10 лет — 15 человек, 11—15 лет — 13, 16—20 лет — 16, свыше 20 лет — 28. В зависимости от стадии ХФИ [5] обследованные рабочие были распределены следующим образом: I стадия — 15 человек, I—II стадия — 12, II стадия — 16, подозрение на флюороз (ПФ) было у 29 человек.

Определение гормонов в сыворотке крови осуществлялось радиоиммунологическим методом с использованием зарубежных и отечественных наборов. Измерение радиоактивности проводилось на спектрометре «Ultragamma-1280» фирмы «LKB-Wallace» (Швеция).

У мужчин основной группы наблюдалось достоверное снижение уровня ИРИ в сыворотке крови на фоне повышенного содержания С-пептида (см. таблицу). Концентрация глюкагона и глюкозы в сыворотке крови мужчин основной группы не отличалась от таковой в контроле.

Отмечена четкая тенденция к гипoinsулинемии в зависимости от продолжительности контакта обследованных с соединениями фтора и стадии ХФИ. При этом различия в содержании ИРИ в крови рабочих со стажем более 20 лет и до 10 лет были достоверными ( $p < 0,05$ ). Самая низкая концентрация ИРИ отмечена в крови больных ХФИ II стадии ( $p < 0,001$ ). Динамика изменений уровнем С-пептида и Г, а также глюкозы в сыворотке крови рабочих в зависимости от производственного стажа и стадии заболевания менее выражена. Вместе с тем самое высокое содержание Г обнаружено в крови мужчин со стажем свыше 20 лет, оно достоверно отличалось от такового у рабочих со стажем 11—15 лет ( $p < 0,05$ ) и 16—20 лет ( $p < 0,02$ ). Самая низкая концентрация С-пептида имела место в крови больных ХФИ I—II стадия, достоверно отличаясь от таковой в крови мужчин с ПФ. Не обнаружено четких корреляций между уровнями ИРИ, Г и концентрацией глюкозы в крови обследованных рабочих. Однако наиболее высокий уровень глюкозы ( $5,38 \pm 0,67$  ммоль/л) на фоне гипoinsулинемии ( $43,2 \pm 7,5$  пмоль/л) и нормального содержания Г ( $15,3 \pm 6,0$  пмоль/л) имели место у больных ХФИ II стадии.

3 мужчин из основной группы страдали сахарным диабетом. Все они были в возрасте старше 40 лет, продолжительность их контакта с соединениями фтора — более 18 лет. 2 из них — больные флюорозом I и II стадия. На момент обследования продолжительность заболевания сахарным диабетом колебалась от 4 до 8 лет. Однако в целом обследованные нами рабочие не предъявляли жалоб, связанных с нарушением гормональной функции ПЖ.

Полученные нами данные указывают на определенные изменения в содержании инсулярных гормонов в крови людей в условиях ХФИ. Особенно это относится к снижению уровня ИРИ, что согласуется с данными [12] о гипoinsулинемии у больных флюорозом. Этими авторами был установлен сахарный диабет в 4,8 % слу-

Содержание инсулина, Г, С-пептида и глюкозы в сыворотке крови мужчин основной и контрольной групп ( $M \pm m$ )

Группа	Инсулин, пмоль/л	Г, пмоль/л	С-пептид, пмоль/л	Глюкоза, ммоль/л
Основная (n=72)	82,15±7,40	14,00±1,65	1,00±0,10	4,80±0,30
Контрольная (n=17)	113,30±10,9*	13,40±3,50	0,45±0,10*	4,70±0,20
Рабочие со стажем:				
до 10 лет (n=15)	121,10±18,90	15,70±4,80	1,15±0,20	4,70±0,20
11—15 лет (n=13)	78,90±17,20	9,40±3,25	0,95±0,30	5,00±0,60
16—20 лет (n=16)	81,10±20,10	9,60±1,80	1,05±0,90	4,65±0,35
свыше 20 лет (n=28)	68,20±9,30*	18,80±3,00*	0,90±0,20	4,70±0,20
Обследуемые со стадией ХФИ:				
ПФ (n=29)	102,60±15,10	9,50±1,85	1,20±0,15	4,30±0,40
I (n=15)	88,25±14,35	17,50±7,20	0,95±0,50	4,65±0,10
I-II (n=12)	62,00±10,80*	10,65±3,00*	0,60±0,10	4,85±0,30
II (n=16)	43,20±7,50*	15,30±6,00	0,85±0,40	5,38±0,67

Примечание. Звездочка — показатели, достоверно отличающиеся от контрольных ( $p < 0,05$ ); n — число наблюдений.

чаев при обследовании большой группы лиц обоего пола — рабочих суперфосфатного завода. Заболеваемость диабетом в группе стажированных рабочих этого производства была еще выше — 8,5 %.

До настоящего времени нет однозначного объяснения изменениям гормональной функции ПЖ при ХФИ. Имеются данные о прямом ингибирующем влиянии фтора на синтез инсулина [11], что выразилось в снижении включения L-[4,5 H<sup>3</sup>]-лейцина в проинсулин и инсулин при действии различных концентраций фторида натрия на инкубируемые островки Лангерганса крыс. При этом показано, что секреция инсулина меньше зависела от влияния фтора, чем биосинтез гормона. Токсическое действие фтора на биосинтез инсулина не снижалось добавлением глюкозы или пирувата. Микроциркуляторные нарушения, повышение проницаемости капилляров, а также указание о торможении биосинтеза белка в ПЖ [1, 10] также могут быть причиной снижения гормональной функции ПЖ при этой патологии.

Уровень инсулина в крови определяется не только скоростью его продукции или секреции, но и динамикой метаболической деградации гормона, имеющей место преимущественно в печени. Поэтому при анализе возможных причин снижения концентрации ИРИ в крови, по-видимому, необходимо учитывать и нарушение функционального состояния этого органа. У больных флюорозом с признаками токсического гепатита мы обнаружили достоверное снижение содержания ИРИ в крови по сравнению с таковым у рабочих основной группы без нарушений функционального состояния печени (64,0±9,3 и 103,3±14,7 пмоль/л;  $p < 0,05$ ). Уровни Г и С-пептида в крови мужчин обеих групп были практически одинаковы (12,30±2,50 пмоль/л и 0,90±0,13 нмоль/л соответственно — токсический гепатит; 15,70±2,8 пмоль/л и 1,12±0,16 нмоль/л соответственно — нет токсического гепатита). Коэффициент С-пептид/ИРИ, который является косвенным, но надежным показателем печеночной экстракции инсулина, у больных ХФИ с признаками токсического гепатита был выше, чем у обследованных без признаков поражения печени (12,7±1,6 и 8,1±1,5;  $p < 0,05$ ). Следовательно, не отрицая вышеуказанных факторов, объясняющих нарушение гормональной функции ПЖ прямым влиянием токсического агента на те или

иные структуры островков Лангерганса, можно считать, что гипoinsулинемия при ХФИ может носить вторичный характер, отражая особенности метаболизма этого гормона в печени больных флюорозом.

Таким образом анализ полученных результатов и данные литературы позволяют считать, что ПЖ при ХФИ не остается интактной. Впервые нами дана комплексная характеристика содержания инсулина, Г и С-пептида в сыворотке крови людей в условиях ХФИ, которая выявила умеренную гипoinsулинемию на фоне нормальных или несколько повышенных уровней Г и глюкозы. Изменения гормонального статуса отражают сложный механизм прямого или опосредованного влияния фторидов на продукцию и метаболизм инсулярных гормонов. Динамика снижения концентрации инсулина в крови больных флюорозом в зависимости от стадии интоксикации на фоне тенденции к гипергликемии требует более пристального внимания к этому вопросу, ибо по современным представлениям абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность является определяющей в становлении и развитии сахарного диабета, пусковым механизмом нарушения углеводного, жирового, белкового обменов и функции печени [3]. Дальнейшие клинико-лабораторные и гормональные исследования должны более полно оценить роль ПЖ в патогенезе ХФИ, а фтора — в качестве диабетогенного фактора.

Выводы. 1. У рабочих криолитового производства наблюдается умеренная гипoinsулинемия на фоне нормального содержания Г и достоверного повышения содержания С-пептида.

2. Обнаружена тенденция к снижению уровня инсулина в зависимости от продолжительности контакта рабочих с соединениями фтора в стадии ХФИ.

3. Изменения гормонального статуса отражают сложный механизм прямого или опосредованного влияния фторидов на продукцию и метаболизм инсулярных гормонов.

#### Литература

1. Авцын А. П., Жаворонков А. А. Патология флюороза. — Новосибирск, 1981.
2. Богданов Н. А., Гембицкий Е. В. Производственный флюороз. — М., 1975.
3. Ефилов А. С., Германюк Я. С., Генес С. Г. Сахарный диабет. — Киев, 1983.
4. Жаворонков А. А., Строчкова А. С. // Вестн. АМН СССР. — 1983. — № 11. — С. 61—65.

5. Зислин Д. М., Андреева Т. Д., Гирская Е. Я. и др. // Гиг. труда. 1979.— № 8.— С. 11—14.
6. Токарь В. И., Савченко О. Н. // Пробл. эндокринологии.— 1977.— № 4.— С. 104—107.
7. Токарь В. И. // Там же.— 1980.— № 1.— С. 34—38.
8. Токарь В. И., Ворошнин В. В., Щербаков С. В. // Гиг. труда.— 1989.— № 9.— С. 19—22.
9. Токарь В. И., Ворошнин В. В., Жовтяк Е. П., Щербаков С. В. // Гиг. и сан.— 1989.— № 12.— С. 85—86.
10. Kathalia A., Susheela A. K. // Fluoride.— 1978.— Vol. 12.— P. 125—129.
11. Lin B. J., Henderson M. J., Levine B. B. et al. // Horm.

Metabol. Res.— 1976.— Vol. 8.— P. 353—358.

12. Szymanska H., Mandat A., Bursiowicz H., Golebiowska I. // Pol. Arch. Med. Wewnet.— 1978.— Vol. 60, N 3.— P. 257—268.

Поступила 19.02.91

Summary. Decreasing of the insulin concentration and increasing of the C-peptide level in blood serum of 72 workers of cryolytes industries detected by radioimmunological method. These changes were caused by the fluorine intoxication of workers.