

СОДЕРЖАНИЕ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ ПРИ РАЗНОМ УРОВНЕ ДОФАМИНА У ЖЕНЩИН АРКТИЧЕСКОЙ ЗОНЫ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

© 2020 г. А. Э. Елфимова, Е. В. Типисова, И. Н. Молодовская, В. А. Попкова, Д. С. Потуткин
ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова
РАН, г. Архангельск

В настоящее время в литературе представлен ряд работ о взаимосвязи гипоталамо-гипофизарно-гонадной и дофаминергической систем, однако в основном они касаются экспериментальных или клинических исследований. *Цель.* Изучить активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы при разном уровне дофамина у женщин Арктической зоны Российской Федерации с учетом их физиологического состояния (репродуктивный возраст или постменопауза) и региона проживания. *Методы.* Обследованы 72 женщины Европейского Севера и 126 женщин Азиатского Севера в возрасте от 21 года до 83 лет. В сыворотке крови определяли уровни лютеинизирующего, фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина, прогестерона, общих и свободных фракций тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), эстрадиола, в плазме крови – дофамина. *Результаты.* Референтные уровни дофамина у фертильных жительниц Европейского Севера сопряжены с более высокими значениями пролактина (21,6 нг/мл), ДГЭА-С (6,49 мкмоль/л) и свободного тестостерона (2,2 пг/мл) по сравнению с недетектируемыми его уровнями (11,4 нг/мл; 5,05 мкмоль/л; 0,7 пг/мл соответственно). У постменопаузальных жительниц Азиатского Севера сверхнормативные уровни дофамина ассоциированы с более низким содержанием ФСГ (45,2 МЕ/л) и прогестерона (2,99 нмоль/л) и более высокими концентрациями тестостерона (1,42 нмоль/л), чем у женщин с референтными уровнями (67,8 МЕ/л; 3,95 нмоль/л; 0,90 нмоль/л соответственно). *Выводы.* Сочетание высоких уровней пролактина с повышенным содержанием андрогенов у фертильных женщин Европейского Севера, особенно выявленное в группе с референтными уровнями дофамина, может являться фактором риска для возникновения ановуляторных циклов. На Азиатском Севере у постменопаузальных женщин на фоне общего сниженного содержания тестостерона повышение его уровня зафиксировано только в группе лиц со сверхнормативными уровнями дофамина.

Ключевые слова: половые гормоны, дофамин, репродуктивный возраст, постменопауза, Арктическая зона Российской Федерации

SEX HORMONES CONCENTRATIONS AT DIFFERENT DOPAMINE LEVELS AMONG WOMEN IN THE RUSSIAN ARCTIC

A. E. Elfimova, E. V. Tipisova, I. N. Molodovskaya, V. A. Popkova, D. S. Potutkin

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research, Arkhangelsk, Russia

Several studies have been published on the relationship between the hypothalamic-pituitary-gonadal and dopaminergic systems. However, they are mainly limited to experimental or clinical settings. *The aim* was to study the activity of the pituitary-gonadal system at different plasma dopamine levels in women living in the Russian Arctic taking into account their physiological state (reproductive age or postmenopause) and place of residence. *Methods.* Altogether, 72 women of the European North and 126 women of the Asian North aged 21-83 years participated in a cross-sectional study. Serum levels of luteinizing, follicle-stimulating hormones, prolactin, progesterone, total and free testosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, estradiol, and dopamine in the blood plasma were estimated. *Results.* Reference dopamine levels in fertile women of the European North were associated with higher values of prolactin (21.6 ng/ml), dehydroepiandrosterone sulfate (6.49 $\mu\text{mol/L}$) and free testosterone (2.2 pg/ml), compared with women with undetectable dopamine levels in blood (11.4 ng/ml; 5.05 $\mu\text{mol/L}$; 0.7 pg/ml, respectively). In postmenopausal women of the Asian North the above-limit dopamine levels were associated with lower levels of follicle-stimulating hormones (45.2 IU/L) and progesterone (2.99 nmol/L) and higher concentrations of testosterone (1.42 nmol/L) than in women with reference levels (67.8 IU/L; 3.95 nmol/L; 0.90 nmol/L, respectively). *Conclusions.* The combination of high prolactin levels with a high content of androgens in fertile women of the European North, especially in the group with reference dopamine levels, can be a risk factor for the occurrence of anovulatory menstruation. In postmenopausal women of the Asian North against the background of general reduced testosterone content, an increase in its level was recorded only in the group of persons with excess dopamine levels.

Key words: sex hormones, dopamine, reproductive age, postmenopause, Arctic Zone of the Russian Federation

Библиографическая ссылка:

Елфимова А. Э., Типисова Е. В., Молодовская И. Н., Попкова В. А., Потуткин Д. С. Содержание половых гормонов при разном уровне дофамина у женщин Арктической зоны Российской Федерации // Экология человека. 2020. № 4. С. 19–25.

For citing:

Elfimova A. E., Tipisova E. V., Molodovskaya I. N., Popkova V. A., Potutkin D. S. Sex Hormones Concentrations at Different Dopamine Levels among Women in the Russian Arctic. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2020, 4, pp. 19-25.

Следствиями длительного проживания в экстремальных климатических условиях Арктической зоны являются раннее истощение репродуктивной функции у женщин на Севере: задержка полового созревания,

увеличение пропорции ановуляторных циклов, значительное количество патологий беременности и климатических осложнений, наличие сезонных пиков фертильности и т. д. [3, 4, 6, 8]. Поэтому вопрос о

сохранении репродуктивного здоровья женщин, проживающих в высоких широтах, продолжает оставаться одной из самых актуальных проблем. В связи с увеличением продолжительности жизни и отодвиганием сроков пенсионного возраста возрастает интерес к здоровью женщины постменопаузального периода, характеризующегося общими инволюционными процессами в организме, на фоне которых происходят изменения в репродуктивной системе. Изменения эндокринного гомеостаза ведут к модификации всех функциональных систем организма, а также служат факторами развития возраст-ассоциированных заболеваний (патологии сердечно-сосудистой системы, остеопороз и др.). Нарушение регуляции в системе гипоталамус — гипофиз — яичники сопровождается изменением функции симпатико-адреналовой системы, осуществляющей компенсаторно-приспособительные процессы в регуляции гомеостаза в норме и патологии [1]. Считается, что одной из основных причин нейровегетативных реакций, развивающихся в климактерическом и постменопаузальном периодах, является изменение функционального состояния гипоталамических центров, нарушение секреции нейротрансмиттеров (норадреналин, серотонин, дофамин, опиоидные пептиды и др.) [11].

В настоящий момент считается, что дофамин оказывает модулирующее воздействие на состояние системы гипоталамус — гипофиз — гонады. Экспериментальные работы показывают, что эффекты дофамина на секрецию гонадолиберина (ГнРГ) и пролактина могут носить как стимулирующий, так и ингибирующий характер, следовательно, можно говорить о его дозозависимом влиянии на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось [18, 25, 26]. Кроме того, дофамин может напрямую оказывать влияние на процессы фосфорилирования фермента ароматазы, основного фермента, участвующего в ароматизации тестостерона в эстрадиол [12]. В то же время головной мозг является одним из самых важных нерепродуктивных органов-мишеней для половых гормонов, особенно эстрогенов [21]. Установлено, что во всем головном мозге, особенно в отделах, ответственных за формирование эмоций, широко представлены специфические внутриклеточные рецепторы к половым гормонам. В целом эстрогены оказывают модулирующее действие на нейротрансмиттерные системы, регулируя обмен таких веществ как норадреналин, дофамин, ацетилхолин, серотонин, гаммааминомасляная кислота, глутамат и мелатонин [9, 14, 15]. Есть данные, что эстрогены повышают синтез дофамина и уменьшают его деградацию, обратный захват и повторный захват. Они также усиливают дофаминергические рецепторы. Влияние эстрогена на дофаминергическую систему имеет большое значение в префронтальной коре, регионе с высоким содержанием эстрогена по сравнению с другими областями коры, где присутствие этого нейростероида воздействует на функцию рабочей памяти, влияя на уровни дофамина. Кроме того, благодаря этим действиям эстрогены защищают определенные когнитивные функции при стрессе у женщин в период менопаузы [19]. Также

было отмечено повышение дофаминергического тонуса при перименопаузальном синдроме, что, возможно, лимитирует стресс-реакцию, обусловленную нарастающим дефицитом эстрогенов [10, 27].

Предварительно нами были показаны различия в содержании гормонов у жителей Европейского и Азиатского Севера, что может быть обусловлено особенностями климатических условий в данных регионах [2].

В связи с вышеизложенным целью нашего исследования было изучение активности системы гипоталамус — гипофиз — гонады при разном уровне дофамина у женщин Арктической зоны Российской Федерации с учетом их физиологического состояния и региона проживания.

Методы

Проведено аналитическое поперечное неконтролируемое исследование. В ходе нескольких экспедиций были обследованы 198 женщин в возрасте от 21 года до 83 лет, проживающих на северных территориях: 72 женщины Европейского Севера (п. Нельмин-Нос Ненецкого автономного округа (67°58' с. ш.), п. Пинега Пинежского района (64°42' с. ш.) Архангельской области, муниципальном образовании (МО) «Совольское» (65°17' с. ш.), МО «Соянское» (65°46' с. ш.) Мезенского района Архангельской области) и 126 женщин Азиатского Севера (г. Надым Надымского района (65°32' с. ш.), с. Се-Яха Ямальского района (70°10' с. ш.), п. Гыда Тазовского района (70°53' с. ш.), п. Тазовский Тазовского района Ямало-Ненецкого автономного округа (67°27' с. ш.)). Все обследования проводились в период увеличения продолжительности светового дня с добровольного согласия волонтеров и в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2013 г.). Все испытуемые на момент обследования не имели эндокринной патологии, гинекологических заболеваний, обострения хронических заболеваний.

Забор крови проводился из локтевой вены в утренние часы натощак. Кровь центрифугировали в течение 15–20 минут при 1 500 об/мин. Собранную сыворотку расфасовывали в микропробирки и хранили в замороженном состоянии до момента проведения анализа. Также осуществлялось анкетирование волонтеров и физикальный осмотр врачом.

Методом иммуноферментного *in vitro* анализа на планшетном автоанализаторе ELISYS Uno (HumanGmbH, Германия) в сыворотке крови определяли уровни лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего (ФСГ) гормонов, пролактина, прогестерона, общих и свободных фракций тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), эстрадиола с использованием наборов фирм ООО «Хема-Медика» (Россия), Human GmbH (Германия), DRG (Германия). В плазме крови определяли уровни

дофамина наборами фирмы «Labor Diagnostika Nord» (Германия). За норму принимались предлагаемые нормативы для коммерческих тест-наборов. Для анализа содержания гормонов при разном уровне дофамина были выделены следующие группы: лица с недетектируемыми (0,0 нмоль/л), референтными ($\leq 0,653$ нмоль/л) и сверхнормативными ($> 0,653$ нмоль/л) значениями дофамина.

Результаты исследований статистически обработаны с помощью пакета прикладных программ StatSoft STATISTICA 10.0. Проверку предположения о нормальности распределения признаков проводили с помощью критерия Шапиро — Уилка. В связи с выявленной частичной асимметрией рядов распределения использовались методы непараметрической статистики. Проведена оценка медиан (Me), процентильных интервалов изучаемых показателей в группах обследуемых (10 %; 90 %), сравнение групп с использованием U-критерия Манна — Уитни, исследование взаимосвязей признаков с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05.

Результаты

Анализируя содержание гормонов системы гипоталамус — гипофиз — гонады у жительниц Европейского и Азиатского Севера в разные физиологические периоды, выявили, что независимо от региона проживания у женщин в постменопаузе статистически значимо, по сравнению с репродуктивным периодом, выше уровни ЛГ и ФСГ и ниже значения пролактина, эстрадиола, ДГЭА-С, что отражает общую картину гормональных изменений в процессе здорового старения (табл. 1). Однако концентрации прогестерона, общих и свободных фракций тестостерона, которые значимо снижаются у постменопаузальных жительниц Азиатского Севера, у женщин, проживающих на Европейском Севере, сохраняются на более высоком уровне, и медианные значения прогестерона и свободного тестостерона превышают верхнюю границу референтного диапазона для данного физиологического периода.

Кроме того, нами показано, что уровни общих и свободных фракций тестостерона у обследованных женщин на Европейском Севере статистически значимо выше, чем на Азиатском, как в репродуктивном, так и постменопаузальном периодах. Также у постменопаузальных женщин, проживающих на Европейском Севере, выше уровень прогестерона и ниже содержание ФСГ, чем у проживающих на Азиатском Севере.

В отношении дофамина выявлены более высокие его значения в крови жительниц Азиатского Севера репродуктивного периода. Также показано, что среди фертильных женщин, проживающих на Европейском Севере, преобладают лица с референтными (47 %) и недетектируемыми (42 %) уровнями дофамина, в то время как на Азиатском Севере практически все женщины репродуктивного периода имеют референтные уровни дофамина, а в периоде постменопаузы доля лиц с недетектируемыми и сверхнормативными

Таблица 1

Содержание половых гормонов и дофамина в сыворотке крови у жительниц Европейского и Азиатского Севера репродуктивного и постменопаузального периодов, Ме (10 %; 90 %)

Показатель, единица измерения	Женщины Европейского Севера		Женщины Азиатского Севера	
	Репродуктивный период	Постменопауза	Репродуктивный период	Постменопауза
N	36	36	69	57
Возраст, лет	39 (25; 47)	57 (49; 72)	36 (25; 47)	55 (47; 65)
Дофамин, нмоль/л	0,272 (0,000; 0,749)	0,343 (0,000; 0,711)	0,395 [▲] (0,000; 0,776)	0,334 (0,000; 0,686)
ЛГ, МЕ/л	8,93 (2,59; 25,50)	21,10*** (13,11; 34,49)	6,96 (3,88; 25,07)	23,06*** (13,84; 34,51)
ФСГ, МЕ/л	8,79 (3,40; 21,93)	39,92*** (25,82; 68,00)	6,02 (3,02; 20,17)	65,90*** ^{▲▲▲} (39,18; 89,85)
Пролактин, нг/мл	16,44 (5,60; 49,33)	12,75* (6,78; 17,39)	17,59 (7,72; 43,80)	12,36** (7,24; 26,64)
Прогестерон, нмоль/л	5,97 (0,78; 44,10)	6,14 (1,00; 10,74)	5,11 (3,01; 25,38)	3,84*** [▲] (1,59; 7,98)
Тестостерон, нмоль/л	2,18 (1,59; 3,90)	1,85 (1,06; 2,56)	1,25 ^{▲▲▲} (0,69; 2,36)	0,91*** ^{▲▲▲} (0,43; 1,68)
Тестостерон св., пг/мл	2,08 (0,40; 3,10)	2,08 (0,21; 7,95)	1,11 [▲] (0,38; 1,97)	0,63*** ^{▲▲} (0,19; 1,16)
Эстрадиол, нмоль/л	0,50 (0,17; 1,46)	0,15*** (0,09; 0,25)	0,33 (0,20; 0,86)	0,17*** (0,09; 0,26)
ДГЭА-С, мкмоль/л	5,92 (2,40; 7,32)	3,58** (0,97; 6,14)	5,85 (2,85; 7,58)	4,01** (1,46; 6,47)

Примечание. * — 0,05; ** — $p \leq 0,01$; *** — $p \leq 0,001$ — статистическая значимость различий между уровнями гормонов фертильных и постменопаузальных женщин в пределах своего района проживания; [▲] — $p \leq 0,05$; ^{▲▲} — $p \leq 0,001$ — статистическая значимость различий между уровнями гормонов фертильных женщин Европейского и Азиатского Севера; [▲] — $p \leq 0,05$; ^{▲▲} — $p \leq 0,01$; ^{▲▲▲} — $p \leq 0,001$ — статистическая значимость различий между уровнями гормонов постменопаузальных женщин Европейского и Азиатского Севера.

уровнями составила по 14 %. Кроме того, отмечены положительные корреляционные связи уровня дофамина с содержанием ДГЭА-С ($r = 0,49$; $p = 0,015$) и свободного тестостерона ($r = 0,48$; $p = 0,013$).

Рассматривая группы лиц с разным содержанием дофамина в крови, выявили, что референтные уровни дофамина у фертильных жительниц Европейского Севера сопряжены с более высокими значениями пролактина, ДГЭА-С и свободного тестостерона по сравнению с недетектируемыми его уровнями (табл. 2).

В данной группе женщин референтные уровни дофамина положительно коррелируют с содержанием свободного тестостерона ($r = 0,55$; $p = 0,049$).

У постменопаузальных жительниц Азиатского Севера различия в уровнях гормонов больше выражены у лиц со сверхнормативными значениями дофамина. Так, содержание ФСГ значимо ниже, чем у женщин с недетектируемыми и референтными

Таблица 2

Содержание половых гормонов в крови женщин – жительниц Европейского Севера репродуктивного возраста при разном уровне дофамина, Ме (10 %; 90 %)

Показатель, референтный интервал	Недетектируемый	Референтный	Сверхнормативный
N	1	2	3
Дофамин, < 0,653 нмоль/л	0,000 (0,000; 0,000)	0,445 (0,240; 0,560)	0,749 (0,749; 0,910)
ЛГ, МЕ/л ф.ф. 2–9,5 л.ф. 0,5–17	9,4 (1,7; 25,1)	8,9 (3,9; 15,1)	15,6 (6,5; 34,9)
ФСГ, МЕ/л ф.ф. 3–12 л.ф. 2–12	10,9 (3,7; 43,3)	7,5 (3,3; 20,4)	18,8 (6,4; 21,9)
Пролактин 1,2–19,5 нг/мл	11,4 (5,6; 18,9)	21,6* ¹ (9,6; 49,3)	22,5 (8,8; 56,1)
Прогестерон, нмоль/л ф.ф. 0,6–4,6 л.ф. 7,5–80	7,30 (0,90; 87,65)	5,94 (0,75; 30,40)	2,00 (0,82; 10,74)
Тестостерон, < 2,08 нмоль/л	2,85 (0,85; 3,85)	2,01 (1,59; 4,00)	2,23 (1,59; 2,60)
Св. тестостерон < 4,1 пг/мл	0,7 (0,1; 2,7)	2,2* ¹ (1,6; 3,1)	1,7 (0,7; 2,7)
Эстрадиол, нмоль/л ф.ф. 0,1–0,64 с.п. 0,19–1,7 л.ф. 0,14–0,63	0,66 (0,18; 1,30)	0,36 (0,17; 1,21)	0,51 (0,44; 1,46)
DHEA-S, мкмоль/л 18–30 лет 0,75–20,31 31–60 лет 0,31–9,85	5,05 (1,50; 6,15)	6,49** ¹ (3,76; 7,32)	6,49 (5,2; 7,77)

Примечание. * – $p \leq 0,05$; ** – $p \leq 0,01$ – статистическая значимость различий между уровнями гормонов.

Таблица 3

Содержание половых гормонов в крови женщин – жительниц Азиатского Севера постменопаузального периода при разном уровне дофамина, Ме (10 %; 90 %)

Показатель, референтный интервал	Недетектируемый	Референтный	Сверхнормативный
N	1	2	3
Дофамин, < 0,653 нмоль/л	0,000 (0,000; 0,000)	0,328 (0,095; 0,516)	0,734 (0,656; 0,986)
ЛГ, 5–57 МЕ/л	19,3 (15,4; 36,0)	23,1 (13,8; 33,7)	20,0 (7,7; 37,2)
ФСГ, 10–150 МЕ/л	81,6 (7,7; 92,0)	67,8 (39,2; 89,9)	45,2* ^{1,2} (5,2; 85,3)
Пролактин, 1,5–18,5 нг/мл	17,6 (8,6; 25,6)	16,5 (7,7; 26,6)	13,3 (6,6; 34,2)
Прогестерон < 2,3 нмоль/л	4,15 (1,52; 8,59)	3,95 (1,76; 7,98)	2,99* ² (1,16; 3,96)
Тестостерон < 2,78 нмоль/л	0,91 (0,51; 1,34)	0,90 (0,43; 1,78)	1,42* ^{1,2} (0,42; 1,68)
Тестостерон св., 0,1–1,7 пг/мл	0,34 (0,18; 1,65)	0,67 (0,20; 1,12)	0,53 (0,15; 2,25)
Эстрадиол, 0,07–0,23 нмоль/л	0,19 (0,07; 0,82)	0,15 (0,10; 0,26)	0,17 (0,06; 0,31)
ДГЭА-С, 0,78–6,76 мкмоль/л	5,24 (1,72; 10,12)	3,31 (1,46; 6,50)	5,47 (1,12; 14,20)

Примечания: * – $p \leq 0,05$ – статистическая значимость различий между уровнями гормонов; [†] – тенденция к различиям.

ми уровнями, а концентрация прогестерона имеет тенденцию к более низким значениям по сравнению с референтными уровнями (табл. 3). Содержание тестостерона, напротив, имеет тенденцию к более высоким значениям, нежели у лиц с недетектируемыми и референтными уровнями дофамина. Кроме того, отмечена положительная корреляция сверхнормативных уровней дофамина и концентрации ДГЭА-С ($r = 0,83$; $p = 0,041$).

Обсуждение результатов

Более ранними исследованиями у жительниц г. Архангельска было выявлено максимальное количество вариант тестостерона, выходящее за верхние пределы норм, что указывает на несколько повышенный уровень андрогенизации у значительного количества архангелогородок [3]. Наше исследование подтверждает, что эта тенденция сохраняется и в настоящее время, на что указывают более высокие уровни общих и свободных фракций тестостерона у фертильных жительниц Европейского Севера по сравнению с жительницами Азиатского. У 41 % обследованных женщин (15 человек из 36) концентрации тестостерона в крови выше нормы. При этом более высокие значения свободного тестостерона, ДГЭА-С, а также пролактина выявлены у лиц с референтными уровнями дофамина по сравнению с его недетектируемыми значениями. Выявленные взаимосвязи уровней дофамина с содержанием ДГЭА-С и свободного тестостерона, а также известные в литературе сведения о стимуляции дофамином синтеза ГнРГ могут указывать на роль референтных уровней дофамина в регуляции секреции андрогенов у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, известно о стимулирующем влиянии референтных уровней дофамина на синтез и секрецию пролактина [17]. В свою очередь, пролактин оказывает прямое синергетическое действие с кортикотропином на клетки надпочечников, увеличивая выброс андрогенов в надпочечниках [22]. Сочетание высоких уровней пролактина с повышенным содержанием андрогенов у женщин репродуктивного возраста может являться фактором риска для возникновения ановуляторных циклов и в дальнейшем – быть одной из причин эндокринного бесплодия, что также было отмечено на Европейском Севере (Республика Коми) в исследовании Севериновой Е. А. [7].

У женщин Азиатского Севера в постменопаузе выявлено сниженное содержание тестостерона и более высокие показатели ФСГ, чем у жительниц Европейского Севера. Известно, что дефицит андрогенов у женщин в постменопаузе характеризуется снижением иммунной защиты, резистентностью к инсулину, плохим самочувствием, депрессией, ухудшением когнитивной функции, снижением мышечной массы и длительной беспричинной усталостью, часто сопряжен с низкими значениями общего и свободного тестостерона при нормальном уровне эстрогенов [5, 16, 23]. В то же время показано, что сверхнормативные уровни дофамина у постменопаузальных жительниц Азиатского Севера сочетаются со снижением значений

ФСГ и прогестерона, что согласуется с теорией ингибирующего эффекта высоких уровней дофамина на ГнРГ [24]. Однако у женщин со сверхнормативными уровнями дофамина регистрировали более высокое содержание тестостерона по сравнению с недетектируемыми и референтными уровнями, а также положительную связь дофамина с ДГЭА-С.

В связи с отсутствием прямых указаний в имеющейся литературе на стимулирование секреции тестостерона дофамином у женщин и, наоборот, достаточным количеством работ о возрастающей нейротекторной роли стероидных гормонов в период постменопаузы [13, 20, 26] полученные нами сведения об ассоциации сверхнормативных уровней дофамина и более высокой концентрации тестостерона у постменопаузальных женщин остаются дискуссионными.

Таким образом, сочетание высоких уровней пролактина с повышенным содержанием андрогенов у фертильных женщин Европейского Севера, особенно выявленное в группе с референтными уровнями дофамина, может являться фактором риска для возникновения ановуляторных циклов. На Азиатском Севере у постменопаузальных женщин на фоне общего сниженного содержания тестостерона повышение его уровня зафиксировано только в группе лиц со сверхнормативными уровнями дофамина.

Работа выполнена в соответствии с планом ФНИР (фундаментальных научно-исследовательских работ) ФГБУН ФИЦКИА РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А15-115122810188-4).

Благодарности

Благодарим сотрудников ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (г. Надым) в лице доктора медицинских наук А. А. Лобанова, кандидата медицинских наук А. И. Попова, кандидата медицинских наук С. В. Андронova, Р. А. Кочкина за оказанную помощь в сборе биологического материала на территории ЯНАО.

Авторство

Елфимова А. Э. разработала концепцию и дизайн исследования, обработала и осуществила анализ материала; Типисова Е. В. участвовала в разработке концепции исследования, интерпретации данных, отредактировала рукопись; Молодовская И. Н. участвовала в сборе материала, анализе и интерпретации данных; Попкова В. А. и Потуткин Д. С. участвовали в анализе и интерпретации данных.

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

Елфимова Александра Эдуардовна — ORCID 0000-0003-2519-1600; SPIN 2725-3295

Типисова Елена Васильевна — ORCID 0000-0003-2097-3806; SPIN 9490-2026

Молодовская Ирина Николаевна — ORCID 0000-0003-3097-9427; SPIN 2220-1377

Попкова Виктория Анатольевна — ORCID 0000-0002-0818-7274; SPIN 2351-1080

Потуткин Дмитрий Сергеевич — ORCID 0000-0002-9738-7517; SPIN 7975-4149

Список литературы

1. Гогохия Н. А., Натмеладзе К. М., Микаберидзе Х. Л. Определение влияния дофамина на нейроэндокринные нарушения при синдроме поликистоза яичников методом иммуноферментного анализа // *Georgian Medical News*. 2005. № 7–8 (124–125). С. 65–67.
2. Горенко И. Н., Типисова Е. В., Попкова В. А., Елфимова А. Э. Соотношение гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, дофамина и цАМФ у жителей Европейского и Азиатского Севера // *Журнал медико-биологических исследований*. 2019. Т. 7, № 2. С. 140–150.
3. Губкина З. Д. Физическое, половое развитие и функции эндокринной системы у жителей заполярных районов Архангельской области: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Архангельск, 2007. 48 с.
4. Доршакова Н. В., Карапетян Т. А. Особенности патологии жителей Севера // *Экология человека*. 2004. № 6. С. 48–52.
5. Калинин С. Ю., Тюзиков И. А., Тишова Ю. А., Ворслов Л. О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин // *Доктор. Ру*. 2015. № 14 (115). С. 59–64.
6. Лепунова О. Н., Фролова О. В., Ковязина О. Л., Кормина О. С., Сабхиева А. Ф. Сезонная динамика уровня половых гормонов женщин репродуктивного возраста, проживающих в г. Сургуте // *Успехи современного естествознания*. 2004. № 2. С. 50–51.
7. Северинова Е. А., Велегжанинов И. О., Оханкин М. Б. Особенности этиологической структуры эндокринного бесплодия женщин, проживающих на Севере России // *Акушерство и гинекология*. 2014. № 1. С. 65–69.
8. Скосырева Г. А. Влияние природных факторов Азиатского Севера на репродуктивное здоровье женщин: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Новосибирск, 2002. 38 с.
9. Сметник В. П. Старение репродуктивной системы женщины: клинко-гормональное обоснование стадий, терминология // *Доктор. Ру*. 2014. № 12 (100). С. 13–16.
10. Щербина И. Н. Роль нейромедиаторов при перименопаузальном синдроме // *Вестник Харьковского национального университета имени В. Н. Каразина. Серия «Медицина»*. 2006. № 12 (720). С. 143–145.
11. Ярман С. А. Современные представления о гормональных изменениях в организме женщины при физиологическом течении перименопаузального периода // *Журнал акушерства и женских болезней*. 2008. Т. 57. № 1. С. 116–123.
12. Absil P., Baillien M., Ball G. F., Panzica G. C., Balthazart J. The control of preoptic aromatase activity by afferent inputs in Japanese quail // *Brain Res*. 2001. Vol. 37 (1-3). P. 38–58.
13. Alderson L. M., Baum M. J. Differential effects of gonadal steroids on dopamine metabolism in mesolimbic and nigro-striatal pathways of male rat brain // *Brain Res*. 1981. N 218. P. 189–206.
14. Barth C., Villringer A., Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods // *Front Neurosci*. 2015. Vol. 9. P. 9–37.
15. Becker J. B. Oestrogen effects on dopaminergic function in striatum // *Novartis Found. Symp*. 2000. N 230. P. 134–154.
16. Bojar I., Pinkas J., Gujski M., Owoc A., Raczkiwicz D., Gustaw-Rothenberg K. Postmenopausal cognitive changes and androgen levels in the context of apolipoprotein E polymorphism // *Arch Med Sci*. 2017. Vol. 13 (5). P. 1148–1159.

17. Burris T. P., Freeman M. E. Low concentrations of dopamine increase cytosolic calcium in lactotrophs // *Endocrinol.* 1993. Vol. 133 (1). P. 63–68.
18. Colthorpe K. L., Nalliah J., Anderson S. T., Curlew J. D. Adrenoceptor subtype involvement in suppression of prolactin secretion by noradrenaline // *J Neuroendocrinol.* 2000. Vol. 12. P. 297–302.
19. Del Río J. P., Aliende M. I., Molina N., Serrano F. G., Molina S., Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance // *Front Public Health.* 2018. Vol. 6. P. 141.
20. Goldstat R., Briganti E., Tran J., Wolfe R., Davis S. R. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women // *Menopause.* 2003. N 10, P. 390–398.
21. Henderson V. W. Hormone therapy and brain. New York, The Parthenon Publishing group, 2000. P. 1–33.
22. Higuchi K., Nawata H., Maki T., Higashizima M., Kato K., Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion // *J Clin Endocrinol Metab.* 1984. Vol. 59 (4). P. 714–718.
23. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology // *Ann Endocrinol (Paris).* 2003. N 64. P. 95–107.
24. Liu X., Herbison A. E. Dopamine regulation of gonadotropin-releasing hormone neuron excitability in male and female mice // *Endocrinology.* 2013. Vol. 154 (1). P. 340–350.
25. Marcano de Cotte D., De Menezes C. E., Bennett G. W., Edwardson J. A. Dopamine stimulates the degradation of gonadotropin releasing hormone by rat synaptosomes // *Nature.* 1980. Vol. 283 (5746). P. 487–489.
26. McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone // *Front Neuroendocrinol.* 2014. Vol. 35 (1). P. 42–57.
27. Pohjalainen T., Rinne J. O., Nägren K., Syvälahti E., Hietala J. Sex differences in the striatal dopamine D₂ receptor binding characteristics in vivo // *Am J Psychiatry.* 1998. N 155. P. 768–773.
1. Gogokhiya N. A., Natmeladze K. M., Mikaberidze Kh. L. Study of dopamine effect on neuroendocrine disorders during polycystic-ovary syndrome using the method of enzymelinked immunosorbent analysis (Elisa). *Georgian Medical News.* 2005, 7-8 (124-125), pp. 65-67. [In Russian]
2. Gorenko I. N., Tipisova E. V., Popkova V. A., Elfimova A. E. Ratios of the hormones of the pituitary-thyroid axis, dopamine and cAMP in residents of the European North of Russia. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy* [Journal of Medical and Biological research]. 2019, 7 (2), pp. 140-150. [In Russian]
3. Gubkina Z. D. *Fizicheskoe, polovoe razvitie i funktsii endokrinnoi sistemy u zhitel'nykh zapolyarnykh raionov Arkhangel'skoi oblasti (avtoref. dokt. diss.)* [Physical, sexual development and functions of the endocrine system in women of the Polar territories of the Arkhangelsk region. Autor's Abstract of Doct. Diss.]. Arkhangelsk, 2007, 48 p.
4. Dorshakova N. V., Karapetyan T. A. Features of Northern inhabitants pathology. *Ekologiya cheloveka* [Human Ecology]. 2004, 6, pp. 48-52. [In Russian]
5. Kalinchenko S. Yu., Tyuzikov I. A., Tishova Yu. A., Vorslov L. O. Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women. *Doktor. Ru* [Doctor. Ru]. 2015, 14 (115), pp. 59-64. [In Russian]
6. Lepunova O. N., Frolova O. V., Kovyazina O. L., Kormina O. S., Sabkhieva A. F. Seasonal dynamics of the sex hormones level in women of reproductive age living in the city of Surgut. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya* [Advances in current natural sciences]. 2004, 2, pp. 50-51. [In Russian]
7. Severinova E. A., Velezhaninov I. O., Okhapkin M. B. Specific features of the etiological pattern of endocrine infertility in women living in the north of Russia. *Akusherstvo i ginekologiya* [Obstetrics and Gynecology]. 2014, 1, pp. 65-69. [In Russian]
8. Skosyeva G. A. *Vliyanie prirodnnykh faktorov Aziatskogo Severa na reproduktivnoe zdorov'e zhenshchin (avtoref. dokt. diss.)* [The influence of natural factors of the Asian North on women's reproductive health. Autor's Abstract of Doct. Diss.]. Novosibirsk, 2002, 38 p.
9. Smetnik V. P. Female Reproductive Aging: Describing Terminology and Identifying Different Stages Based on Clinical and Hormonal Characteristics. *Doktor. Ru* [Doctor. Ru]. 2014, 12 (100), pp. 13-16. [In Russian]
10. Shcherbina I. N. The role of neuromediators at perimenopausal syndrome. *Vestnik Khar'kovskogo natsional'nogo universiteta imeni V. N. Karazina. Seriya «Meditsina»* [The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University, series "Medicine"]. 2006, 12 (720), pp. 143-145. [In Russian]
11. Yarman S. A. Contemporary Concepts about Hormonal Changes in the Organism of Woman with the Physiological and Pathologic Course of the Perimenopausal Period. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh boleznei* [Journal of Obstetrics and Woman's Diseases]. 2008, 57, pp. 116-123. [In Russian]
12. Absil P., Baillien M., Ball G. F., Panzica G. C., Balthazart J. The control of preoptic aromatase activity by afferent inputs in Japanese quail. *Brain Res.* 2001, 37 (1-3), pp. 38-58.
13. Alderson L. M., Baum M. J. Differential effects of gonadal steroids on dopamine metabolism in mesolimbic and nigro-striatal pathways of male rat brain. *Brain Res.* 1981, 218, pp. 189-206.
14. Barth C., Villringer A., Sacher J. Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Front Neurosci.* 2015, 9, pp. 9-37.
15. Becker J. B. Oestrogen effects on dopaminergic function in striatum. *Novartis Found. Symp.* 2000, 230, pp. 134-154.
16. Bojar I., Pinkas J., Gujski M., Owoc A., Racziewicz D., Gustaw-Rothenberg K. Postmenopausal cognitive changes and androgen levels in the context of apolipoprotein E polymorphism. *Arch Med Sci.* 2017, 13 (5), pp. 1148-1159.
17. Burris T. P., Freeman M. E. Low concentrations of dopamine increase cytosolic calcium in lactotrophs. *Endocrinol.* 1993, 133 (1), pp. 63-68.
18. Colthorpe K. L., Nalliah J., Anderson S. T., Curlew J. D. Adrenoceptor subtype involvement in suppression of prolactin secretion by noradrenaline. *J Neuroendocrinol.* 2000, 12, pp. 297-302.
19. Del Río J. P., Aliende M. I., Molina N., Serrano F. G., Molina S., Vigil P. Steroid Hormones and Their Action in Women's Brains: The Importance of Hormonal Balance. *Front Public Health.* 2018, 6, p. 141.
20. Goldstat R., Briganti E., Tran J., Wolfe R., Davis S. R. Transdermal testosterone therapy improves well-being, mood, and sexual function in premenopausal women. *Menopause.* 2003, 10, pp. 390-398.

21. Henderson V. W. *Hormone therapy and brain*. New York, The Parthenon Publishing group, 2000, pp. 1-33.

22. Higuchi K., Nawata H., Maki T., Higashizima M., Kato K., Ibayashi H. Prolactin has a direct effect on adrenal androgen secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984, 59 (4), pp. 714-718.

23. Labrie F. Extragonadal synthesis of sex steroids: intracrinology. *Ann Endocrinol (Paris)*. 2003, 64, pp. 95-107.

24. Liu X., Herbison A. E. Dopamine regulation of gonadotropin-releasing hormone neuron excitability in male and female mice. *Endocrinology*. 2013, 154 (1), pp. 340-350.

25. Marcano de Cotte D., De Menezes C. E., Bennett G. W., Edwardson J. A. Dopamine stimulates the degradation of gonadotropin releasing hormone by rat synaptosomes. *Nature*. 1980, 283 (5746), pp. 487-489.

26. McHenry J., Carrier N., Hull E., Kabbaj M. Sex differences in anxiety and depression: role of testosterone. *Front Neuroendocrinol*. 2014, 35 (1), pp. 42-57.

27. Pohjalainen T., Rinne J. O., Någren K., Syvälahti E., Hietala J. Sex differences in the striatal dopamine D₂ receptor binding characteristics in vivo. *Am J Psychiatry*. 1998, 155, pp. 768-773.

Контактная информация:

Елфимова Александра Эдуардовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории эндокринологии имени проф. А. В. Ткачёва ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н. П. Лавёрова РАН

Адрес: 163061, г. Архангельск, пр. Ломоносова, д. 249
E-mail: a.elfimova86@mail.ru