

На правах рукописи

Горенко Ирина Николаевна

**Характеристика функционального состояния
гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и
гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем
при различном уровне дофамина в крови у мужчин
Европейского Севера**

03.03.01 Физиология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Майкоп – 2019

Работа выполнена в Институте физиологии природных адаптаций
Федерального государственного бюджетного учреждения науки
Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики
имени академика Н.П. Лавёрова Российской академии наук

Научный руководитель: Типисова Елена Васильевна
доктор биологических наук

Официальные оппоненты: Джандарова Тамара Исмаиловна,
доктор биологических наук, доцент /
ФГАОУ ВО «Северо-Кавказский федеральный
университет» / профессор кафедры биомедицины и
физиологии Института живых систем
(г. Ставрополь)

Корчин Владимир Иванович,
доктор медицинских наук, профессор /
БУ «Ханты-Мансийская государственная
медицинская академия» / заведующий
кафедрой нормальной и патологической физиологии
(г. Ханты-Мансийск)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное
учреждение науки Институт физиологии
им. И.П. Павлова Российской академии наук
(г. Санкт-Петербург)

Защита состоится «11» октября 2019 года в 12:00 часов на заседании
диссертационного совета Д 212.001.11 при ФГБОУ ВО «Адыгейский
государственный университет» по адресу: 385000, Республика Адыгея, г. Майкоп, ул.
Первомайская, 260, конференц-зал научной библиотеки АГУ.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. Д.А. Ашхамафа
ФГБОУ ВО «Адыгейский государственный университет» по адресу: 385000,
Республика Адыгея, г. Майкоп, ул. Пионерская, 260, и на сайте университета
<http://www.adygnet.ru>.

Автореферат разослан «_____» 2019 года.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат биологических наук, доцент

Челышкова Татьяна Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования. Активное развитие Арктической зоны Российской Федерации связано со значительным и интенсивным привлечением человеческих ресурсов для работы в различных отраслях производства и социальной сферы, что определяет первостепенную задачу сохранения соматического и репродуктивного здоровья мужчин трудоспособного возраста, принимающих непосредственное участие в решении вопросов демографической и экономической стабильности региона. В связи с этим приоритетным направлением является изучение физиологических механизмов взаимодействия функциональных систем организма при адаптации к жизни в различных климатогеографических условиях Севера.

Дофамин как один из катехоламинов играет роль в адаптации к острому и хроническому видам стресса, в том числе и к неблагоприятным климатогеографическим и экологическим факторам (Репина В.П., 2008; Maslov L.N., 2016), а повышение его содержания как в суточной моче (Бобров Н.И., Ломов О.П., Тихомиров В.П., 1979), так и в плазме крови (Луценко М.Т., 2006) служит проявлением физиологических изменений, развивающихся в организме по мере привыкания к климату Севера. Установлено также, что дофамин, синтезируемый гипоталамусом, мозговым веществом надпочечников, нейроэндокринными клетками желудочно-кишечного тракта, сердца, почек и сосудистого русла является одним из регуляторов функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем (Rubí B., Maechler P., 2010). Однако эти сведения носят фрагментарный и противоречивый характер и требуют более тщательного изучения.

Учитывая раннее биологическое старение населения Севера, сопровождающееся сокращением продолжительности репродуктивного периода, истощением резервных возможностей со стороны различных звеньев эндокринной системы (Ткачёв А.В., Раменская Е.Б., 1992; Антипина Ю.В., Ткачёв А.В., 1997; Губкина З.Д., 2007; Бичкаева Ф.А., 2008), а также ограниченное число сведений о содержании в крови и возрастной динамике свободных фракций тиреоидных гормонов и тестостерона (Кляркина И.М., 1999; Бойко Е.Р., 2008; Типисова Е.В., 2009), дофамина, сексстериоидсвязывающего β -глобулина, тироглобулина, антиспермальных антител, дегидроэпиандростерон-сульфата, ингибина В, цАМФ у здоровых мужчин Европейского Севера, актуальным является изучение взаимоотношения уровней дофамина и показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной осей у жителей Севера, проживающих на различных территориях, с учетом полового и возрастного аспектов.

Степень научной разработанности темы. В ряде работ показано, что дофамин, синтезируемый гипоталамусом, действуя на рецепторы тиреотропных клеток, снижает секрецию тиротропина, тем самым снижая синтез гормонов щитовидной железы (Coiro V., 2000; Сапронов Н.С., Масалова О.О., 2007;

Rattanakul C., Lenbury Y., 2009). Сведения экспериментального характера указывают на стимуляцию дофамином процессов поглощения и органификации йода тиреоцитами, эндоцитоза тироглобулина, миграции лизосом и выброса тиреоидных гормонов в кровь (Melander A., 1977; Levey G.S., 1990). Кроме того, синтезируемый парафолликулярными клетками щитовидной железы дофамин также взаимодействует с α -адренергическими рецепторами на мембране тироцитов, стимулируя синтез и секрецию йодтиронинов (Melander A., 1977). Известно также о способности катехоламинов усиливать дейодиназную активность (Obregon M.J. et al., 1987). На гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему дофамин также может оказывать как стимулирующее (Siris S.G., 1980; Ворохобина Н.В., 2011), так и ингибирующее воздействие (Gill-Sharma M.K., 2009; Hodson D.J., 2012; Liu X., Herbison A.E., 2013). При этом дофамин может изменять соотношение тестостерона и эстрадиола, повышая уровень фермента ароматазы (Absil P., 2001; Balthazart J., 2005). Несмотря на растущие доказательства периферического действия дофамина и широко распространенную экспрессию дофаминовых рецепторов в периферических тканях, в большинстве исследований основное внимание уделяется функциям дофамина в центральной нервной системе. Кроме того, изучение функции дофамина проводится либо на экспериментальных *in vivo* и *in vitro* моделях (на животных, на посмертных гомогенатах мозга человека) (Di Paolo T., 1994; Rehavi M. et al., 2000; Absil P. et al., 2001; De Souza Silva M.A. et al., 2009; Purves-Tyson T.D., 2014), либо в клинических исследованиях с участием пациентов (шизофрения, болезнь Паркинсона, гиперпролактинемия) (Дильмухаметова Л.К. и соавт., 2010; McArthur S., Gillies G.E., 2011; Ugrumov M.V. et al., 2011; Wysokiński A., Kłoszewska I., 2014).

У практически здоровых жителей Севера, проживающих в районах с различной степенью экстремальности, особенности содержания дофамина и функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем остаются мало изученными, особенно у мужчин, хотя рядом авторов показано, что одним из адаптационно-компенсаторных механизмов при адаптации к условиям Севера, является повышение уровня дофамина в крови (Луценко М.Т., 2006; Репина В.П., 2008; Бутова О.А., Околито Н.Н., Гришко Е.А., 2010; Maslov L.N., Vychuzhanova E.A., 2016). В ранних исследованиях коллектива сотрудников лаборатории эндокринологии ИФПА УрО РАН установлена зависимость некоторых тиреоидных и половых гормонов от продолжительности светового дня и расширение пределов их колебаний, подтверждающие гипотезу об активном участии данных звеньев эндокринной системы в адаптации организма к изменяющимся внешним условиям (Ткачёв А.В., Раменская Е.Б., 1992; Типисова Е.В., 2009).

Цель и задачи исследования.

Цель работы: дать характеристику функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем при различном уровне дофамина в крови у мужчин Европейского Севера.

Для достижения цели поставлены следующие задачи:

1. Установить различия между уровнями гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, дегидроэпиандростерон-сульфата, тироглобулина,екс-стериоид-связывающего β -глобулина, антиспермальных антител и цАМФ в крови у мужчин при референтных и сверхнормативных концентрациях дофамина и дать сравнительную характеристику.

2. Проанализировать и выявить отличия содержания в крови уровней дофамина и показателей гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем и антиспермальных антител у мужчин, проживающих на приполярной ($64^{\circ}32'$ с.ш.) и заполярной ($66^{\circ}39'$ с.ш.) территориях Европейского Севера.

3. Показать возрастную динамику содержания дофамина, гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, тироглобулина, дегидроэпиандростерон-сульфата, антиспермальных антител,екс-стериоид-связывающего β -глобулина и цАМФ в крови у мужчин приполярной и заполярной территории.

4. Определить характер взаимосвязи между уровнями дофамина и показателями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, уровнем антиспермальных антител у мужчин Европейского Севера.

Научная новизна работы.

В работе впервые:

- дана характеристика функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной, гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем у мужчин с референтными и сверхнормативными концентрациями дофамина в крови: сверхнормативные уровни дофамина сопряжены со статистически значимо более низким содержанием тироксина, тиреотропного гормона,екс-стериоид-связывающего β -глобулина и более высокими значениями антиспермальных антител и эстрадиола в сравнении с лицами, у которых дофамин в крови не превысил физиологических пределов;

- установлены статистически значимо более низкие уровни дофамина в периферической крови жителей Заполярья в сравнении с жителями приполярной территории. Показано более низкое содержание уровней тироглобулина и антиспермальных антител и более высокие уровни свободного тестостерона,екс-стериоид-связывающего β -глобулина и частота выявления высокого содержания цАМФ в крови у мужчин заполярной территории;

- показаны отличия динамики гормонов у жителей разных территорий Европейского Севера с более ранними возрастными изменениями у населения приполярной территории, изменения гормонального профиля у которого наблюдаются в возрасте 36-45 лет, а у мужчин Заполярья – в возрасте 46-60 лет;

- установлены на основании корреляционного и регрессионного видов статистического анализа отрицательные ассоциации сверхнормативных

уровней дофамина с содержанием йодтиронинов у мужчин приполярной территории и положительные связи между референтными уровнями дофамина и содержанием йодтиронинов у мужчин заполярной территории. Показана сопряжённость активности ароматазации тестостерона, содержания антиспермальных антител и сексстериоидсвязывающего β -глобулина с концентрацией дофамина в крови: у лиц с повышенным его содержанием регистрировали более высокие уровни эстрадиола, антиспермальных антител и более низкие значения индекса тестостерон/эстрадиол и сексстериоидсвязывающего β -глобулина.

Теоретическая и практическая значимость работы. Показаны характерные отличия активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем, а также содержания антиспермальных антител и цАМФ в крови у мужского населения территорий Европейского Севера при различном уровне дофамина в крови, что расширяет знания в области фундаментальной физиологии об особенностях катехоламиновой регуляции эндокринной системы у мужчин приполярных и заполярных территорий в целях оптимизации мониторинга состояния здоровья работоспособного мужского населения, находящегося в репродуктивном возрасте.

Установленная возрастная динамика уровней свободного тестостерона, лютеинизирующего гормона, тироглобулина, цАМФ, секс-стериоидсвязывающего β -глобулина у жителей различных территорий Европейского Севера существенно дополняет фундаментальные основы экологической физиологии человека на Севере, что позволит разработать профилактические мероприятия, направленные на продление активного репродуктивного периода у мужского населения Севера.

Выявленный повышенный уровень дофамина в крови мужского населения Европейского Севера, особенно жителей приполярной территории, может являться одним из эндокринных факторов снижения активности щитовидной железы, уровней свободного тестостерона, секс-стериоидсвязывающего β -глобулина и повышения уровней эстрадиола и антиспермальных антител в крови, следовательно, дофамин может быть использован в качестве маркёра раннего выявления дизадаптационных реакций у клинически здорового населения северных территорий.

Теоретико-методологическая основа исследования.

Теоретическую и методологическую основу данного исследования составили: научные идеи о теории функциональных систем П.К. Анохина (1973); представления о механизмах адаптации, разработанные Г. Селье (1936), Л.Х. Гаркави (1979), Ф.З. Меерсоном (1981); фундаментальные исследования влияния неблагоприятных климатических условий и фотопериодики северных территорий на функцию эндокринной системы в работах А.П. Авцына (1985), А.В. Ткачёва (1992-2004), Е.Б. Раменской (1992), Е.Р. Бойко (1995), З.Д. Губкиной (1997), Е.В. Типисовой (2007). Методология включала в себя анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме диссертации, системный и

комплексный подход к организации исследования. Большое влияние на теоретическое осмысление проблемы и концептуальное оформление диссертации оказали современные представления о единстве нервной и эндокринной регуляции в трудах Н.С. Сапронова (2009).

Организация и методы исследования.

В работе представлены материалы исследований, проведённых с непосредственным участием автора на базе лаборатории эндокринологии имени профессора А.В. Ткачёва Института физиологии природных адаптаций УрО РАН в 2009-2011 годах. В декабре 2009 г. проводилось обследование 97 мужчин, жителей города Архангельска (Архангельская область $64^{\circ}32'$ с.ш.), и 36 мужчин, жителей административного центра Канинского сельсовета села Несь (Ненецкий автономный округ $66^{\circ}39'$ с.ш.), под руководством начальника экспедиционного отряда Е.В. Типисовой для выяснения особенностей механизмов адаптации эндокринной системы у мужчин, проживающих в различных климатогеографических условиях. В декабре 2011 года была проведена повторная экспедиция в с. Несь под руководством начальника экспедиционного отряда К.Н. Дубинина с целью обследования дополнительного количества мужчин Заполярья (16 человек). Исследования проводились в один месяц для исключения влияния фотопериода. Декабрь относится к наиболее напряжённому для функционирования эндокринной системы периоду минимальной продолжительности светового дня, когда активно действуют адаптационные механизмы и становится возможным выявление межсистемных взаимодействий.

Всего обследовано 149 человек, из них 97 проживало на приполярной территории (Архангельск, Архангельская область $64^{\circ}32'$ с.ш.), а 52 – жители Заполярного региона (Несь, Ненецкий автономный округ, $66^{\circ}39'$ с.ш.). Национальный состав г. Архангельска представлен в основном русскими – 82 %, остальная часть состоит из украинцев, белорусов и немцев; в с. Несь также преобладали русские – 60 %, ненцы и коми составили 19 и 21 % соответственно. Изучаемые показатели у русского и коренного населения заполярного региона статистически значимо не отличались. Возраст мужчин на момент обследования находился в интервале от 22 до 60 лет, в исследуемых выборках средний возраст мужчин приполярного региона составил $36,7 \pm 1,03$ лет, мужчин Заполярья – $38,0 \pm 1,61$ лет. Использовалась «Схема возрастной периодизации онтогенеза человека», утверждённая на VII Всесоюзной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии АПН СССР (Москва, 1965). Нами обследованы лица указанной схемы возрастной периодизации: зрелый возраст: I период – 22-35 лет – 1-я группа ($n = 54$ и 17 человек, жителей приполярной и заполярной территории), II период – 36-60 лет. В связи с принятой методологией научного исследования эндокринного статуса населения Европейского Севера (Ткачёв А.В., Раменская Е.Б., 1992), считаем целесообразным для нашего исследования разделение II периода зрелого возраста на следующие подпериоды: 36-45 – 2-я группа ($n = 22$ и 13 соответственно) и 46-60 лет – 3-я группа ($n = 21$ и 22 соответственно).

В исследовании участвовали практически здоровые мужчины, проживающие на заполярной и приполярной территориях в нескольких поколениях. К критериям исключения относились: диспансерное наблюдение у эндокринолога и андролога, расстройства сердечно-сосудистой системы, индекс массы тела менее $17 \text{ кг}/\text{м}^2$ или более $25 \text{ кг}/\text{м}^2$, чрезмерное употребление спиртных напитков, наличие инфекционных заболеваний и стрессовых нагрузок в течение трёх месяцев до момента обследования. Обследование проведено в соответствии с документом «Этические принципы проведения медицинских исследований с участием людей в качестве субъектов исследования» (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 года с изменениями и дополнениями 2013 года). Все испытуемые дали информированное согласие на участие в исследовании, одобренное Комиссией по биомедицинской этике при Институте физиологии природных адаптаций УрО РАН (протокол от 17.12.2010).

В ходе исследования, которое осуществляли с 8:00 до 10:00 часов утра, проводилось анкетирование, физикальный осмотр врачами, забор венозной крови. В процессе осмотра и беседы с испытуемым проводились измерения артериального давления, антропометрических показателей, таких как рост, масса тела, выявлялись возможные симптомы заболеваний эндокринной и репродуктивной сферы. На основании анамнестических данных и данных физикального осмотра составлялось заключение о состоянии здоровья обследованных. Забор крови осуществлялся лаборантом-исследователем А.В. Вылегжаниной. Кровь забирали в вакуумные пробирки с активатором свёртывания и в пробирки с ЭДТА. Пробирки с кровью откручивали в центрифуге 15-20 минут на 2000-3000 оборотах в минуту. Собранный сыворотку и плазму после расфасовки в эпендорфы хранили при -20°C до определения в них уровней гормонов, белков и антител.

Все испытуемые заполняли стандартную анкету, которая содержала вопросы о возрасте, национальности пациента и его родителей, перенесенных заболеваниях, употреблении табака и алкоголя, благоустроенности жилья, уровне доходов, образовании и профессии испытуемого, занятии спортом.

Методом иммуноферментного *in vitro* анализа (ИФА) на автоматическом планшетном анализаторе ELISYS Uno («Human GmbH», Германия) в сыворотке крови определяли уровни следующих показателей: лютеинизирующий гормон – ЛГ, фолликулостимулирующий гормон – ФСГ, тиреотропный гормон – ТТГ, пролактин – ПРЛ, общий трийодтиронин – T_3 , общий тироксин – T_4 , свободный трийодтиронин – св. T_3 , свободный тироксин – св. T_4 , тестостерон – Тест, прогестерон – Прог с применением стандартных тест-наборов фирмы «Human GmbH» (Германия), антиспермальные антитела, сексстериоид-связывающий β -глобулин – СССГ, и дегидроэпиандростерон-сульфат – ДЭАС, свободный тестостерон – св.Тест, тироглобулин – ТГ – фирмы «DRG Instruments GmbH» (Германия), ингибин В – фирмы «Becton Coulter» (США); в плазме крови определяли уровни дофамина наборами фирмы «Labor Diagnostika Nord» (Германия). Методом радиоиммунного *in vitro* анализа (РИА) на аппарате

«АРИАН» (ООО «Витако», Россия) наборами фирмы «Immunotech» (Чехия) определяли уровни эстрадиола – Эстр (в сыворотке крови) и циклического аденоzin-3,5-монофосфата – цАМФ (в плазме крови). За норму принимались предлагаемые нормативы для соответствующих коммерческих тест-наборов.

Согласно коммерческим тест-наборам в качестве верхней границы нормы уровня плазматического дофамина принято значение 0,653 нмоль/л. Для анализа отклонения содержания исследуемых гормонов при различном естественном уровне дофамина в крови, обследованные мужчины были разделены на две группы в зависимости от уровня дофамина относительно нормы. В первую группу вошли мужчины ($n = 65$), в плазме которых концентрации дофамина превысили значение 0,653 нмоль/л, вторая группа представлена лицами ($n = 53$) с референтными уровнями дофамина в крови ($\leq 0,653$ нмоль/л).

Выбранные методы исследования, объекты наблюдения и разнообразие групп обследованных позволили выявить особенности гормонального профиля клинически здоровых мужчин, жителей Европейского Севера, в зависимости от возраста, района проживания, уровня дофамина в периферической крови, а также оценить характер взаимосвязей между содержанием дофамина и показателями гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем.

Положения, выносимые на защиту.

1. Сверхнормативные уровни дофамина в крови мужчин Европейского Севера сопряжены с повышением активности ароматазации тестостерона в эстрадиол и снижением уровнейекс-стериод-связывающего β -глобулина в крови, что оказывает негативное влияние на гипоталамо-гипофизарно-гонадную систему и ассоциировано со снижением функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы.

2. Референтные значения дофамина у мужчин Заполярья связаны с более высокой функциональной активностью гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, тогда как для мужчин приполярной территории высокая частота встречаемости лиц с повышенными значениями дофамина соотносится с более высокой ароматазацией тестостерона и более низким содержаниемекс-стериодсвязывающего β -глобулина в крови, что указывает на снижение резервных возможностей гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.

3. В возрасте 36-45 лет по сравнению с 22-35 годами на фоне высокого содержания дофамина в крови у мужчин приполярной территории регистрировали более низкие уровни свободного тестостерона, лютеинизирующего гормона, пролактина, дегидроэпиандростерон-сульфата, прогестерона, что свидетельствует о раннем возрастном снижении функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем.

4. Характер взаимосвязей дофамина с тиреоидными гормонами зависит от его исходного уровня в крови: сверхнормативные уровни дофамина у мужчин приполярной территории отрицательно ассоциированы с функциональной активностью тиреоидного звена, а у мужчин Заполярья

референтные уровни – положительно, при этом увеличение концентрации дофамина связано со снижением активности гонадной системы, на что указывают отрицательные взаимосвязи дофамина со свободным тестостероном и положительные – с уровнем эстрадиола.

Степень достоверности и апробация результатов.

Статистическая обработка данных полностью проведена автором с применением программного комплекса Statistica версия 10 (StatSoft, США). В работе были использованы непараметрические методы статистического анализа, поскольку была выявлена частичная асимметрия рядов распределения. Статистическая обработка данных включала в себя проверку гипотезы о нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка, определение медиан, процентильных интервалов изучаемых признаков в группах, оценка различия в значении количественного параметра между выборками с применением U-критерия Манна-Уитни, определение рангового коэффициента корреляции Спирмена для изучения связей между количественными показателями. Принятая величина критического уровня значимости составила 0,05, а значения выше её, но не превышающие 0,1, считали тенденцией. Для исключения редких, отклоняющихся от общей массы значений уровней гормонов рассчитывали перцентили интервалом 25-75 % и 10-90 %, также были вычислены медианы и процент отклонений значений признака от нормы (Наследов А.Д., 2012). Построение и анализ таблиц сопряжённости проводили для оценки связи двух и более дискретных переменных и расчета доли совместного появления наблюдений при случайных градациях заданных признаков.

Для определения возможного участия дофамина в модуляции синтеза и секреции тиреоидных и половых гормонов было выполнено построение множественной регрессионной модели, где в качестве независимой или предсказывающей переменной определяли содержание дофамина, а в качестве зависимой – уровни показателей гипофизарно-тиреоидной и гипофизарно-гонадной систем и антиспермальных антител. Известно, что построение линейных регрессий относится к методам параметрической статистики. Поскольку большинство случайных величин в выборках не подчиняется нормальному закону распределения, было принято решение об изменении таких рядов значений. Данным величинам присваивали значения надлежащих натуральных логарифмов (Айвазян С.А., 1983). Учитывались результаты множественной регрессии, в которых уровень значимости для всего уравнения (F) и углового коэффициента (b) не превышает 0,05, коэффициент детерминации (R^2) был более 0,3. Кроме того, множественная регрессия предполагала нормальное распределение остатков и приближенное к двум значение критерия Дарбина-Уотсона.

Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом НИР в рамках комплексной темы исследований Института физиологии природных адаптаций УрО РАН на 2009-2012 гг. «Анализ функциональных закономерностей развития организма человека и животных с учётом условий

окружающей среды. Выявление функциональных резервов и условий их использования в поддержании гомеостаза организма при воздействии изменённых факторов внешней среды» (№ гос. регистрации 0120.0.951602) и на 2013-2015 гг. и 2016-2019 гг. «Выявление модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (№ гос. регистрации 01201354634 и АААА-А15-115122810188-4 соответственно).

Исследование осуществлено при поддержке гранта по Интеграционному проекту фундаментальных исследований, выполненных в УрО РАН совместно с СО РАН по теме «Исследование репродуктивного потенциала и его гормональной регуляции у мужчин Европейского и Азиатского Севера в связи с изменениями среды обитания» (2009-2011 гг., № 09-С-4-1016).

Диссертационная работа соответствует паспорту специальности 03.03.01 Физиология, в частности: п. 3 – исследование закономерностей функционирования основных систем организма (нервной, иммунной, сенсорной, двигательной, крови, кровообращения, лимфообращения, дыхания, выделения, пищеварения, размножения, внутренней секреции и др.); п. 8 – изучение физиологических механизмов адаптации человека к различным географическим, экологическим, трудовым и социальным условиям.

Апробация результатов работы. Материалы диссертации доложены и обсуждены на заседаниях ученого Совета Института физиологии природных адаптаций (Архангельск, 2010-2019); на I Региональной молодежной научно-практической конференции «Актуальные проблемы физиологии человека на Севере» (Архангельск, 2010); на II Российско-Германской неделе молодого учёного “Health and Society” (Екатеринбург, 2012); на X ежегодной региональной молодёжной научно-практической конференции «Ломоносова достойные потомки» (Архангельск, 2012); на Всероссийской молодежной научно-практической конференции «Адаптация человека на севере: медико-биологические аспекты» (Архангельск, 2012); на XXII Съезде Физиологического общества им. И.П. Павлова (Волгоград, 2013); на конференции «Резервные возможности адаптации и компенсаторные реакции у людей, работающих в условиях Арктики» (Архангельск, 2014); на IV Съезде физиологов СНГ (Сочи, 2014); на Всероссийской конференции с международным участием «Состояние арктических морей и территорий в условиях изменения климата» (Архангельск, 2014); на международной молодёжной научной конференции «Папанинские чтения» (Архангельск, 2017); на I Международной молодежной научно-практической конференции «Арктические исследования: от экстенсивного освоения к комплексному развитию» (Архангельск, 2018).

Личный вклад автора. Автор принимал непосредственное участие в работах экспедиционных отрядов, проводил анкетирование, подготовку биологических проб, определение гормонов, белков, аутоантител и цАМФ в сыворотке и плазме крови, самостоятельно проводил статистическую обработку результатов, анализ литературных данных, осуществлял

интерпретацию полученных результатов и подготовку научных публикаций по теме исследования. Автором сформулированы основные положения, выводы, самостоятельно написаны главы диссертационного исследования и доклады по теме диссертации. В целом, личный вклад автора в выполнение исследования составляет 85 %.

Результаты исследований используются в лекционных курсах «Физиология гормональной регуляции» и «Экологическая иммунология» кафедры биологии человека и биотехнических систем Высшей школы естественных наук и технологий Северного (Арктического) федерального университета имени М.В. Ломоносова г. Архангельска (акт внедрения от 21.11.2018, протокол № 2 заседания кафедры биологии человека и биотехнических систем ВШЕНИТ САФУ имени М.В. Ломоносова от 30.10.2018).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, из них 10 статей в рецензируемых журналах из списка ВАК для публикации результатов диссертационных исследований.

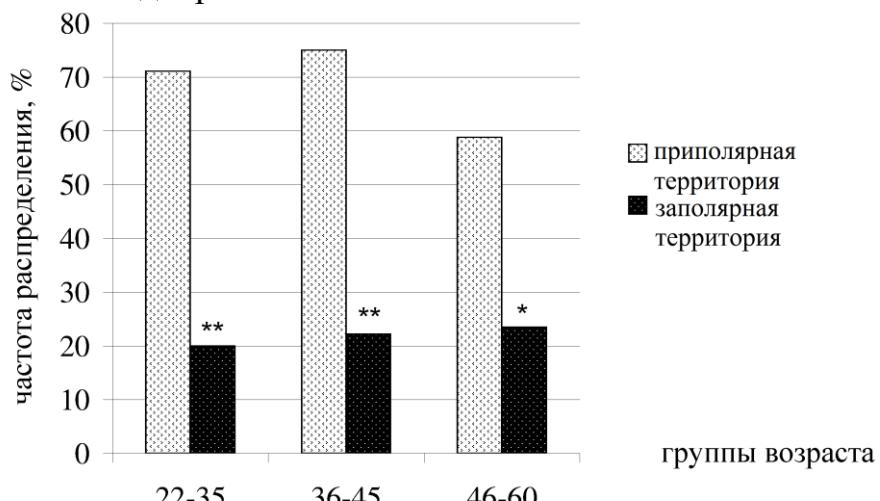
Объем и структура работы. Диссертация изложена на 134 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав (обзор литературы, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, списка литературы, приложений. Работа иллюстрирована 5 таблицами, 6 рисунками и 6 приложениями. Библиография включает 292 источника, из них 90 – отечественных и 202 – зарубежных публикаций.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Результаты исследования и их обсуждение. Сравнение содержания дофамина в крови у населения различных территорий позволяет установить отличительные черты адаптации организма к соответствующим климатогеографическим условиям. Результаты наших исследований показали, что у мужчин приполярной территории значение медианы уровня дофамина превышает установленные для средних широт нормативы (0,653 нмоль/л) и составляет 1,05 (0,0; 2,8) нмоль/л. У мужчин Заполярья медиана концентрации дофамина ниже, чем у жителей приполярной территории и составляет 0,46 (0,0; 0,9) нмоль/л ($p = 0,001$). Частота регистрации сверхнормативных значений дофамина в периферической крови у мужчин приполярной территории во всех группах возраста (рисунок 1) статистически значимо выше данного показателя у мужчин Заполярья ($p = 0,002$, $0,008$ и $0,03$ соответственно). Высокая частота встречаемости лиц с повышенными значениями дофамина среди обследованных жителей северных территорий может быть обусловлена гиперактивностью симпато-адреналовой системы под действием низких температур (Шлейкин А.Г., 2004). Также высокая активность симпато-адреналовой системы в целом может быть ассоциирована с высокой активностью диэнцефальных и подкорковых структур головного мозга, где сосредоточены центры секреторной активности катехоламинов, что было продемонстрировано на жителях приполярных и заполярных территорий

Европейского Севера (Дёмин Д.Б., Поскотинова Л.В., Кривоногова Е.В., 2014, 2015).

Установленные отличия уровней дофамина в крови у жителей разных широт Европейского Севера могут быть обусловлены различным характером адаптивного ответа со стороны эндокринной системы на фотопериодику, что было показано ранее в отношении глюокортикоидной активности коры надпочечников, максимальные уровни которой были зарегистрированы у жителей приполярных территорий в исследуемый нами период минимальной продолжительности светового дня, а у представителей Заполярья в период увеличения продолжительности светового дня (март) (Типисова Е.В., 2009). Подобная особенность функционального состояния симпатоадреналовой системы мужчин приполярной территории может свидетельствовать о высокой мобилизации функциональных резервов неспецифической адаптивной системы и как следствие – риске срыва адаптационных механизмов регуляции различных звеньев эндокринной системы.



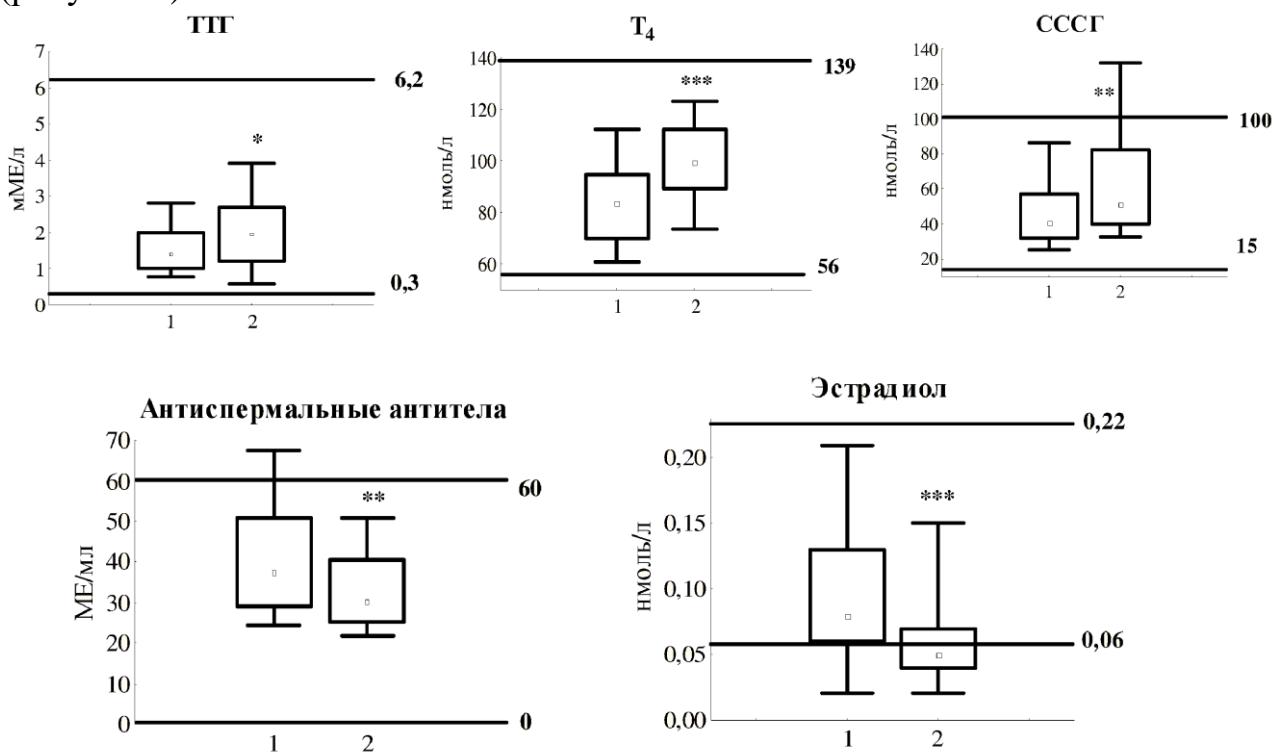
Примечание – уровень значимости: * – $0,01 < p < 0,05$; ** – $0,001 < p < 0,01$.

Рисунок 1 – Частота регистрации высоких уровней дофамина в крови у мужчин приполярной и заполярной территории в исследуемых группах возраста

Содержание в крови гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем,екс-стериоид-связывающего β-глобулина и антиспермальных антител у мужского населения Севера при различном уровне дофамина. С учётом того, что повышенная активность катехоламинов может быть индикатором длительного стресса, представляло интерес изучение характера изменений уровней половых и тиреоидных гормонов, а также белков и антиспермальных антител у мужчин при высоких концентрациях дофамина. Нами проведён сравнительный анализ изучаемых показателей в группе лиц со сверхнормативными значениями дофамина ($> 0,653$ нмоль/л; $n = 65$) с группой мужчин, уровень дофамина в крови которых не превышал физиологической границы ($\leq 0,653$ нмоль/л; $n = 53$).

Установлено, что высокие уровни дофамина (1,3 (0,78; 3,2) нмоль/л) сопряжены со статистически значимым снижением уровней ТТГ, Т₄ и СССГ и

сочетаются с повышением содержания антиспермальных антител и эстрадиола (рисунок 2).



Примечание – 1 – группа лиц со сверхнормативными уровнями дофамина, 2 – группа лиц с референтными уровнями дофамина;

I – диапазон колебаний 10–90 процентилей; **◻** – диапазон колебаний 25–75 процентилей; **□** - медиана; уровень значимости: * – $0,01 < p < 0,05$; ** – $0,001 < p < 0,01$; *** – $p < 0,001$, линией обозначены нормы показателей.

Рисунок 2 – Сравнение содержания тиреотропного гормона, тироксина, секс-стериоид-связывающего β -глобулина, антиспермальных антител и эстрадиола у клинически здоровых мужчин со сверхнормативным и референтным уровнем дофамина в крови

Процент лиц с повышенными уровнями антиспермальных антител значительно выше в группе обследованных со сверхнормативными значениями дофамина и составляет 18,8 % против 3,6 % ($p = 0,009$) в группе с референтными уровнями дофамина. Высокие уровни дофамина сопряжены с более низкими значениями индекса тестостерон/эстрадиол по сравнению с референтными уровнями дофамина (210,1 (101,0; 570) против 338,7 (174,4; 763,3), $p < 0,001$). Кроме того, показана отрицательная корреляционная связь между содержанием дофамина и индексом тестостерон/эстрадиол у мужчин Европейского Севера ($r = -0,36$; $p < 0,001$).

Мы полагаем, что сверхнормативные уровни дофамина в периферической крови: 1) могут отражать синергичное повышение активности центральной дофаминергической системы, дофамин которой ингибирует синтез ТТГ и тем самым опосредованно блокирует процессы синтеза и секреции йодтиронинов; 2) усиливают ароматазную активность на периферии, повышая ароматизацию тестостерона в эстрадиол, увеличивая тем самым концентрацию последнего. В то же время референтные уровни дофамина, действуя на α -адренергические

рецепторы тиреоцитов, могут способствовать поддержанию синтеза и секреции йодтиронинов.

Представляло также интерес оценить наличие возможных взаимосвязей между изучаемыми показателями в группах с различными естественными уровнями дофамина в крови. Так, в группе людей со сверхнормативными уровнями дофамина регистрировали отрицательную взаимосвязь дофамина с T₄ ($r = -0,27$, $p = 0,023$) и положительную взаимосвязь дофамина с антиспермальными антителами ($r = 0,36$, $p = 0,002$). Регрессионный анализ, представленный следующими уравнениями множественной регрессии, статистически доказал значимую роль дофамина в модулировании уровней T₄ и антиспермальных антител у мужчин, содержание дофамина в крови которых выше физиологической нормы:

$$T_4 = -4,9 \times \text{Дофамин} + 56,5 (R^2 = 0,3; p < 0,001)$$

$$\text{ACAT} = 0,16 \times \text{Дофамин} + 3,6 (R^2 = 0,1; p = 0,008)$$

Справедливо полагать, что высокие уровни дофамина ассоциированы с повышением уровня антиспермальных антител. Вероятно, дофамин и антиспермальные антитела оказывают совместное модулирующее влияние на подвижность сперматозоидов. Так, на поверхности сперматозоидов были обнаружены D₂ рецепторы, что указывает на возможную роль дофамина в процессах капацитации, фертилизации и регуляции подвижности сперматозоидов. Экспериментальным путём установлено, что низкие уровни дофамина увеличивали тирозин фосфорилирование в течение периода капацитации и, следовательно, поступательную подвижность сперматозоидов, а высокие уровни дофамина их снижали (Ramirez A.R., 2009). В свою очередь, антиспермальные антитела нарушают природу нормальных сперматозоидов (Калашникова Е.А., 2004). Кроме того, на поверхности лимфоцитов, производящих антиспермальные антитела обнаружены дофаминовые рецепторы (Lu J.C., Huang Y.F., Lu N.Q., 2008), что, по мнению R. Pacheco с соавторами (Pacheco R. et al., 2009), предполагает физиологическую роль дофамина в регуляции иммунного ответа.

В группе лиц с референтными уровнями дофамина в крови (0,0 (0,0; 0,58) нмоль/л) установлены отрицательные взаимосвязи значений дофамина с СССГ ($r = -0,32$, $p = 0,013$) и свободным тестостероном ($r = -0,28$, $p = 0,038$). Регрессионный анализ показал значимую роль дофамина в модулировании уровня свободного тестостерона и СССГ у мужчин, содержание дофамина в крови которых находилось в пределах физиологической нормы:

$$\text{СССГ} = -0,13 \times \text{Дофамин} + 4,6 (R^2 = 0,2; p = 0,04)$$

$$\text{св.Тест} = -4,9 \times \text{Дофамин} + 5,6 (R^2 = 0,3; p = 0,04)$$

Мы полагаем, что более низкие референтные значения дофамина сопряжены со снижением процесса ароматизации тестостерона в эстрадиол, и, соответственно, с более низкими уровнями эстрадиола в крови, а также поддерживают на высоком уровне синтез тиреоидных гормонов, которые в свою очередь повышают синтез и секрецию СССГ клетками печени (Rosner W., 1984).

Соотношение уровней дофамина, гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, тироглобулина в крови у мужского населения Европейского Севера, проживающего на разных территориях. Анализируя содержание гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы у лиц, проживающих на различных территориях Европейского Севера, установлено, что у обследованных мужчин заполярной территории в сравнении с населением приполярной территории при более низких значениях дофамина установлены более высокие уровни T_4 (102,0 (72,9; 125,5) нмоль/л против 84,2 (62,1; 108,2) нмоль/л; $p < 0,001$), св. T_3 (5,0 (3,4; 8,1) пмоль/л против 4,2 (1,9; 6,5) пмоль/л; $p < 0,001$), ТТГ (1,7 (0,9; 3,6) мМЕ/л против 1,4 (0,7; 2,8) мМЕ/л; $p < 0,001$) и частота регистрации высоких уровней цАМФ (17,3% против 5,7%; $p=0,04$), на фоне более низкого содержания тироглобулина (5,3 (2,1; 15,7) нг/мл против (11,4 (3,0; 26,1) нг/мл; $p < 0,001$) и св. T_4 (16,5 (12,1-20,8) пмоль/л против 17,8 (15,1-20,0); пмоль/л $p = 0,005$). Более высокие уровни цАМФ, вероятно, свидетельствуют об активизации внутриклеточных процессов синтеза ферментов, опосредующих гормональные эффекты (Bauman A.L. et al., 2006), а снижение содержания тироглобулина в крови может указывать на его повышенный расход при синтезе йодтиронинов (Sellitti D.F., Suzuki K., 2014). Таким образом, для мужчин заполярной территории характерно поддержание активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на более высоком уровне в сравнении с жителями приполярной территории, что вполне оправдано с позиций компенсаторно-приспособительных реакций к постоянно действующим экстремальным факторам внешней среды Севера, так как тиреоидные гормоны имеют довольно большой период полураспада в крови и их повышение в ответ на экстремальные воздействия оказывает длительный эффект на все органы и ткани организма.

В то же время у мужчин заполярной территории содержание в крови дофамина положительно коррелирует с уровнем св. T_3 ($r = 0,36$, $p = 0,04$). Регрессионный анализ выявил значимость дофамина в поддержании уровня йодтиронинов в крови:

$$\text{св.}T_3 = 0,44 \times \text{Дофамин} + 1,5 \quad (R^2 = 0,3; p = 0,04)$$

$$\text{св.}T_4 = 0,13 \times \text{Дофамин} + 4,4 \quad (R^2 = 0,41; p < 0,001)$$

Высокие уровни дофамина у жителей приполярной территории отрицательно коррелируют с содержанием T_4 ($r = -0,28$, $p = 0,01$), на фоне более низкого по сравнению с жителями Заполярья содержания ТТГ, T_4 , св. T_3 и более высокого уровня св. T_4 . Регрессионный анализ выявил значимую роль дофамина в регуляции содержания общих фракций йодтиронинов в крови у мужчин приполярной территории:

$$T_3 = -0,019 \times \text{Дофамин} - 1,81 \quad (R^2 = 0,32; p < 0,001)$$

$$T_4 = -0,007 \times \text{Дофамин} + 3,96 \quad (R^2 = 0,4; p < 0,001)$$

Анализ регрессионной модели позволяет установить вероятный вклад различных уровней дофамина в величину общих и свободных фракций йодтиронинов. На фоне высоких значений дофамина у мужчин приполярной территории отрицательное по величине значение регрессионных

коэффициентов у члена уравнения «Дофамин» указывает на то, что повышение уровня дофамина на одну единицу ассоциировано со снижением уровней общих фракций йодтиронинов. На фоне повышенных, но референтных значений дофамина у мужчин Заполярья положительное значение коэффициентов у члена уравнения «Дофамин» указывает на то, что повышение уровня дофамина на одну единицу сопряжено с повышением значений свободных фракций йодтиронинов.

Исходя из того, что у мужчин приполярной территории регистрировали более высокие уровни дофамина в сравнении с мужчинами, проживающими на заполярной территории, можно предположить, что сверхнормативные уровни дофамина в периферической крови соотносятся с подавлением гипофизарного звена системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа, приводящую к снижению синтеза и секреции йодтиронинов у мужчин приполярной территории, и, напротив, у мужчин заполярной территории референтные уровни дофамина в периферической крови связаны с поддержанием необходимого для данных климатических условий высокого уровня тиреоидных гормонов.

Соотношение уровней дофамина, гормонов системы гипоталамус-гипофиз-гонады,екс-стериоид-связывающего β-глобулина и антиспермальных антител в крови у мужского населения Европейского Севера, проживающего на разных территориях. У жителей Заполярья более низкие уровни дофамина по сравнению с населением приполярной территории ассоциируются с более высокими уровнями свободного тестостерона (13,8 (5,2; 24,1) пг/мл против 11,4 (4,4; 19,1) пг/мл; $p = 0,05$), СССГ (52,7 (30,6; 113,5) нмоль/л против 41,9 (23,1; 86,4) нмоль/л; $p = 0,001$), ФСГ (5,3 (3,1; 11,4) МЕ/л против 3,5 (1,6; 8,5) МЕ/л; $p < 0,001$) при более низком содержании эстрадиола (0,06 (0,03; 0,11) нмоль/л против 0,08 (0,04; 0,16) нмоль/л; $p = 0,002$) и антиспермальных антител (30,1 (21,1; 50,5) МЕ/мл против 37,9 (22,5; 64,3) МЕ/мл; $p = 0,004$) в крови. Уровни ДЭАС и ингибина В в крови у обследуемых лиц статистически идентичны.

Исследование показало наличие значимых корреляционных связей между уровнями дофамина и показателями системы гипоталамус-гипофиз-гонады. У жителей приполярной территории содержание дофамина положительно коррелирует с уровнями антиспермальных антител ($r = 0,33$, $p = 0,002$) и эстрадиола ($r = 0,26$, $p = 0,024$). Представляло также интерес оценить направленность выявленных взаимосвязей дофамина с половыми гормонами. Регрессионный анализ выявил значимую роль дофамина в поддержании уровня эстрадиола:

$$\text{Эстрадиол} = 0,049 \times \text{Дофамин} - 3 \quad (R^2 = 0,4; p = 0,039)$$

Положительное значение коэффициента у члена уравнения «Дофамин» указывает на роль дофамина в производстве эстрадиола на фоне высоких значений дофамина у мужчин приполярной территории.

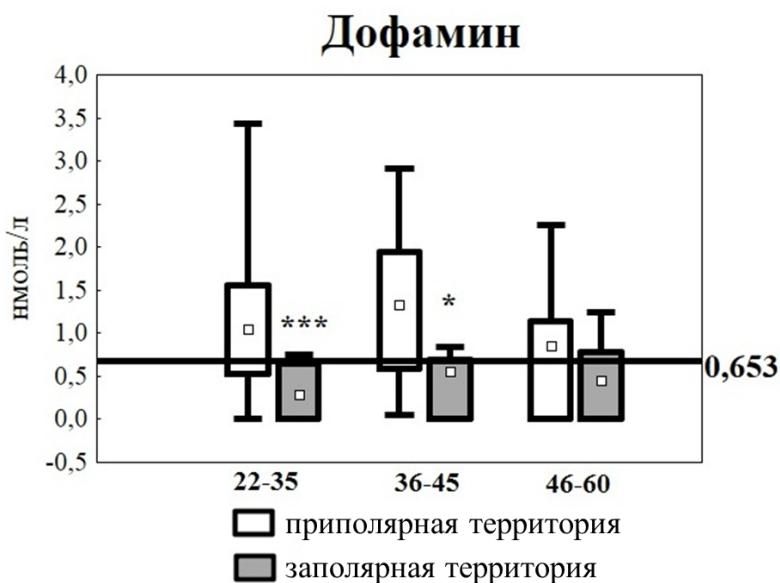
У жителей Заполярья более низкие значения дофамина, чем у населения приполярной территории, сочетаются с наличием отрицательной

корреляционной взаимосвязи между уровнями дофамина и свободного тестостерона ($r = -0,34$, $p = 0,047$). Регрессионный анализ также показал зависимость значений свободного тестостерона от уровня дофамина:

$$\text{св.Тест} = -0,027 \times \text{Дофамин} + 1,91 \quad (R^2 = 0,4; p = 0,002)$$

Справедливо предположить, что у жителей Заполярья также как и у мужчин приполярной территории, повышение дофамина способствует реализации одного и того же механизма – увеличению ароматизации тестостерона в эстрadiол. В соответствии с этим, референтные значения дофамина у жителей Заполярья ассоциируются с более высокими значениями свободных фракций тестостерона по сравнению с жителями приполярной территории, что может являться необходимым компонентом долговременной адаптации жителей Заполярья к неблагоприятным факторам среды.

Возрастные изменения уровней дофамина и гормонов гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной и гипоталамо-гипофизарно-гонадной систем,екс-стериод-связывающего β -глобулина, антиспермальных антител и тироглобулина в крови у мужчин различных территорий Европейского Севера. Анализ возрастных изменений уровня дофамина в крови не выявил достоверных отличий между различными группами возраста в исследуемых популяциях мужчин. Также отсутствовала значимая корреляционная связь между возрастом обследованных лиц и концентрацией дофамина ($p = 0,08$). Диапазоны колебаний уровня дофамина смешены в сторону верхней границы нормы во всех группах возраста в обеих популяциях мужчин (рисунок 3).



Примечание – **I** – диапазон колебаний 10–90 процентилей; **□** – диапазон колебаний 25–75 процентилей; **■** – медиана; уровень значимости: * – $0,01 < p < 0,05$; *** – $p < 0,001$; линией обозначена верхняя граница нормы дофамина.

Рисунок 3 – Сравнение содержания дофамина в крови у мужчин приполярной и заполярной территории в зависимости от группы возраста

В целом уровень дофамина у мужчин приполярной территории в 1 и 2 группах возраста статистически значимо превышает уровень данного гормона у мужчин заполярной территории (1,05 (0,52-1,55) нмоль/л против 0,29 (0-0,65) нмоль/л; $p = 0,001$ в 1 группе возраста и 1,3 (0-1,14) нмоль/л против 0,56 (0-0,78) нмоль/л; $p = 0,01$ во 2 группе возраста).

Возрастная динамика гормонов гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы более выражена у мужчин приполярной территории. Уже в возрасте 36-45 лет для них характерны более низкие уровни свободного тестостерона (9,6 (7,4-12,2) пг/мл против 13,4 (9,3-17,3) пг/мл; $p = 0,017$), ДЭАС (4,9 (4,1-6,0) мкмоль/л против 6,07 (5,0-7,67) мкмоль/л; $p = 0,025$), прогестерона (1,25 (0,8-1,6) нмоль/л против 2,0 (1,2-2,6) нмоль/л; $p = 0,005$), пролактина (6,85 (5,1-9,2) нг/мл против 9,3 (7,0-13,2) нг/мл; $p = 0,027$), ЛГ (2,1 (1,6-3,5) нмоль/л против 3,6 (2,6-4,5) нмоль/л; $p = 0,001$) и недостоверно более низкие уровни ингибина В (141,9 (102,3-194,5) нг/мл против 173,2 (108,4-283,9) нг/мл; $p = 0,06$) по сравнению с лицами в возрасте 22-35 лет; а в возрасте 46-60 лет отмечены более высокие уровни ТТГ (1,7 (1,2-2,4) мМЕ/л против 1,3 (1,0-1,5) мМЕ/л; $p = 0,02$) по сравнению с возрастом 36-45 лет. Наращение ТТГ в возрасте 46-60 лет сочетается со снижением пределов колебаний 25-75 % уровней дофамина. У мужчин заполярной территории в возрасте 46-60 лет показано повышение содержания СССГ (60,1 (52,2-96,5) нмоль/л против 48,6 (43,1-63,2) нмоль/л; $p = 0,037$) и понижение уровня тироглобулина (3,7 (3,3-9,7) нг/мл против 7,6 (5,8-11,4) нг/мл; $p = 0,01$) по сравнению с лицами в возрасте 36-45 лет. Уровни цАМФ в возрасте 36-45 лет статистически значимо не отличались, хотя имели тенденцию к повышению у мужчин приполярной (25,4 (14,0-33,2) нмоль/л против 21,6 (16,6-39,6) нмоль/л; $p = 0,07$) и заполярной территории (21,8 (17,0-33,6) нмоль/л против 18,1 (12,4-28,4) нмоль/л; $p = 0,09$), а в возрасте 46-60 лет у жителей Заполярья уровни цАМФ были достоверно выше (24,3 (19,6-52,6) нмоль/л против 18,1 (12,4-28,4) нмоль/л; $p = 0,002$) по сравнению с возрастом 22-35 лет. Возрастной динамики содержания в крови антиспермальных антител не обнаружено.

На фоне высоких уровней дофамина у мужского населения приполярной территории показано раннее биологическое старение со стороны системы гипоталамус-гипофиз-гонады, заключающееся в снижении уровней свободного тестостерона, ДЭАС, прогестерона, пролактина и ЛГ уже в возрасте 36-45 лет, в отличие от мужчин Заполярья, возрастные изменения со стороны СССГ у которых наблюдали только в 46-60 лет. В возрасте 46-60 лет у мужчин приполярной территории наблюдали повышение уровней ТТГ, в то время как у жителей Заполярья было отмечено понижение тироглобулина.

Для оценки функции щитовидной железы и действия гормонов на ткани определяли индекс периферической конверсии йодтиронинов (ИПК = св. T_3 /св. T_4). В результате проведённого исследования выяснилось, что ИПК не имеет статистически значимых отличий в разных группах возраста как у мужчин приполярной, так и у мужчин заполярной территории ($p > 0,1$). При сравнении ИПК у всех обследуемых лиц было установлено, что данный показатель

статистически значимо ниже у мужчин приполярной территории по сравнению с представителями Заполярья во всех возрастных группах (0,25 и 0,35, $p = 0,003$; 0,23 и 0,25, $p = 0,008$; 0,24 и 0,34, $p = 0,003$ в 1, 2 и 3 группах возраста соответственно). Более высокие значения ИПК у жителей Заполярья можно связать с экономным характером эндокринных реакций в условиях дефицита йода в пищевом рационе, что сопровождается увеличением концентраций св. T_3 , который обладает большей метаболической активностью по сравнению со св. T_4 и позволяет обеспечить достаточный уровень обмена веществ и терморегуляции. Таким образом, повышение уровней дофамина в пределах референтных значений соотносится с более высокой периферической конверсией йодтиронинов у жителей Заполярья по сравнению с мужчинами приполярной территории и может быть обусловлено способностью катехоламинов повышать активность дейодиназы (Obregon M.J. et al., 1987). Более высокая периферическая конверсия йодтиронинов у жителей Заполярья вполне может быть обусловлена более суровыми климатическими условиями проживания. В то же время, нарастание уровня дофамина выше нормативных значений у мужчин приполярной территории сочетается со снижением ИПК.

Соотношение уровней тестостерон/эстрадиол в крови мужчин является индикатором активности ароматазы, которая непосредственно связана с генерацией и метаболизмом половых гормонов (Jiang J. et al., 2010). Индекс тестостерон/эстрадиол у мужчин Заполярья выше относительно такового у мужчин приполярной территории (345 и 210, $p = 0,001$), что позволяет предположить более высокую ароматазную активность у мужчин приполярной территории. Способность дофамина повышать активность ароматазы (Absil P. et al., 2001) соотносится с наличием корреляционной взаимосвязи между значениями индекса тестостерон/эстрадиол и уровнями дофамина у мужчин приполярной территории ($r = -0,26$; $p = 0,02$).

Заключение.

Показаны отличия реактивности симпатоадреналовой системы у жителей разных широт Европейского Севера: доля лиц со сверхнормативными уровнями дофамина в крови мужчин приполярной территории составила 70 % против 26 % среди мужчин заполярной территории. Представленные отличия могут быть обусловлены различным характером ответа на фотопериодику, что было показано ранее в отношении глюкокортикоидной активности коры надпочечников, максимальные уровни которой были зарегистрированы у жителей приполярных территорий в период минимальной продолжительности светового дня (Типисова, Е.В., 2009). У мужчин приполярной территории выраженная активизация симпатоадреналовой системы сопровождается снижением активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, затрагивающим как гипофизарное, так и периферическое её звено, в том числе, снижение периферической конверсии йодтиронинов. Также установлены положительные ассоциации высокого содержания дофамина (у 70 % обследованных) с высоким уровнем антиспермальных антител (15,8 %) и более

выраженная ароматизация тестостерона в эстрадиол, что может оказывать негативное влияние на репродуктивное здоровье жителей приполярных территорий, и проявляться ранним биологическим старением со стороны системы гипоталамус-гипофиз-гонады. В то же время, у жителей Заполярья в качестве адаптационных реакций к жизни в экстремальных климатических условиях важная роль отводится активности системы гипоталамус-гипофиз-щитовидная железа (Ткачев А.В., Раменская Е.Б., 1992; Типисова Е.В., 2007), стимулирующее влияние на которую могут оказывать референтные уровни дофамина, положительно коррелирующие со значением свободного трийодтиронина. Снижение уровней антиспермальных антител и активности ароматизации тестостерона в эстрадиол у жителей Заполярья на фоне референтных уровней дофамина, может способствовать поддержанию адекватного ответа гонадного звена эндокринной системы, что является необходимым компонентом долговременной адаптации к жизни в экстремальных климатических условиях.

Выводы:

- Сверхнормативные уровни дофамина у мужчин Европейского Севера положительно ассоциированы с антиспермальными антителами ($r = 0,36$, $p = 0,002$) и отрицательно – с тироксином ($r = -0,27$, $p = 0,023$), тогда как референтные уровни дофамина отрицательно взаимосвязаны секс-стериоид-связывающим β -глобулином ($r = -0,32$, $p = 0,013$) и свободным тестостероном ($r = -0,28$, $p = 0,038$). При этом сверхнормативные уровни дофамина сопряжены с более высоким содержанием антиспермальных антител и более низкими значениями тироксина, тиреотропного гормона, секс-стериоид-связывающего β -глобулина и индекса тестостерон/эстрадиол в сравнении с референтными значениями дофамина, что указывает на повышение ароматизации тестостерона, усиление активности антилогообразования и снижение активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы на фоне высокой секреторной активности дофаминергической системы.
- У мужчин приполярной территории Европейского Севера ($64^{\circ}32'$ с.ш.) по сравнению с мужчинами Заполярья увеличение доли лиц со сверхнормативными уровнями дофамина в крови (с 26 до 70 %) сопровождается повышением числа лиц с высоким содержанием антиспермальных антител (с 3 до 16 %), а также снижением – секс-стериоид-связывающего β -глобулина (с 15,4 до 6,4 %) и индекса тестостерон/эстрадиол, что негативно влияет на функциональное состояние гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы.
- У мужчин Заполярья ($66^{\circ}39'$ с.ш.) референтные уровни дофамина в периферической крови сочетаются с более высокими значениями тиреотропного гормона, тироксина в крови и индекса периферической конверсии йодтиронинов (св.Т₃/св.Т₄) при снижении уровня тироглобулина, что свидетельствует о более высокой функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы по сравнению с мужчинами приполярной территории.

4. На фоне высоких уровней дофамина у мужчин приполярной территории в возрасте 36-45 лет по сравнению с 22-35 годами отмечены более низкие значения уровней свободного тестостерона (9,6 против 13,4 пг/мл; $p < 0,05$), лютропина (2,1 против 3,6 нмоль/л; $p < 0,01$), пролактина (6,8 против 9,3 нг/мл; $p < 0,05$), дегидроэпиандростерон-сульфата (4,9 против 6,1 мкмоль/л; $p < 0,05$), прогестерона (1,25 против 2 нмоль/л; $p < 0,01$), что указывает на возрастное снижение функциональной активности гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы. У мужчин Заполярья в 46-60 лет по сравнению с 36-45 годами нарастает уровеньекс-стериоид-связывающего β -глобулина в крови (60 против 48 нмоль/л; $p < 0,05$), что свидетельствует о большей устойчивости гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы к возрастным изменениям в условиях Заполярья, предъявляющих повышенные требования к уровню анаболических гормонов.

5. У мужчин Заполярья уровни дофамина положительно взаимосвязаны со свободным трийодтиронином ($r = 0,36$, $p = 0,04$) и отрицательно – со свободным тестостероном ($r = -0,34$, $p = 0,047$); у мужчин приполярной территории установлена его отрицательная связь с тироксином ($r = -0,28$, $p = 0,01$) и положительная – с эстрadiолом ($r = 0,26$, $p = 0,024$). Повышение уровня дофамина в периферической крови происходит сопровождено со снижением активности гонадной системы, и только его сверхнормативные уровни соотносятся со снижением функциональной активности тиреоидного звена, а референтные – с повышением.

Практические рекомендации.

1. Мужчины с высокими уровнями дофамина в периферической крови, проживающие на приполярной территории Европейского Севера, относятся к группе риска по дисгормональным нарушениям тиреоидной и репродуктивной функции.
2. С целью ранней диагностики возрастных дисгормональных нарушений необходимо контролировать уровни дофамина и половых гормонов, в частности, свободного тестостерона и лютропина, у мужчин в возрасте 36-45 лет.

Перспективы разработки темы.

Полученные результаты открывают перспективу разработки детального изучения возможных причин повышенных уровней дофамина у представителей приполярной территории Европейского севера. Поиск таких причин следует начать с исследования широкого спектра психо-социальных особенностей жизни и профессиональных стрессовых факторов риска в Арктике с учётом фотопериодики, чьё влияние может сыграть существенную роль в динамике уровней дофамина и показателей гипоталамо-гипофизарно-гонадной и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

Статьи в ведущих научных журналах, рекомендованных ВАК РФ:

1. Типисова, Е.В. Возрастные аспекты изменения уровней гормонов системы гипофиз – щитовидная железа и гипофиз - гонады у жителей Архангельск / Е.В. Типисова, И.Н. Молодовская, Л.В. Осадчук // Клиническая

лабораторная диагностика. – 2011. – №11. – С. 19-22.

2. Типисова, Е.В. Соотношение гормонов системы гипофиз-щитовидная железа с уровнем допамина и циклического АМФ у мужчин Европейского севера / Е.В. Типисова, И.Н. Молодовская // Клиническая лабораторная диагностика. – 2014. – № 3. – С. 52-56.

3. Горенко, И.Н. Возрастные изменения уровней гормонов системы гипофиз-гонады и дофамина у мужчин на приполярных и заполярных территориях Европейского Севера / И.Н. Горенко, Е.В. Типисова // Проблемы репродукции. – 2014. – Т. 20, №1. – С. 68-73.

4. Горенко, И.Н. Зависимость уровней тиреоидных гормонов от концентрации дофамина в крови у мужчин г. Архангельска и с. Несь (Ненецкий автономный округ) // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 2 (48). – С. 122-124.

5. Типисова, Е.В. Эндокринный профиль мужского населения России в зависимости от географической широты проживания / Е.В. Типисова, А.Э. Елфимова, И.Н. Горенко, В.А. Попкова // Экология человека. – 2016. – № 2 . – С. 36-41.

6. Содержание дофамина и гормонов системы гипофиз-щитовидная железа в крови у кочующего, оседлого и местного населения Арктики / Е.В. Типисова, К.Е. Киприянова, И.Н. Горенко [и др.] // Клиническая лабораторная диагностика. – 2017. – Т. 62, № 5. – С. 291-296.

7. Горенко, И.Н. Соотношение гормонов щитовидной железы у мужчин г. Архангельска и с. Несь (Ненецкий автономный округ) / И.Н. Горенко // Журнал медико-биологических исследований. – 2017. – Т. 5, № 4. – С. 14-20.

8. Горенко, И.Н. Адаптационный потенциал и его взаимосвязь с половыми гормонами и дофамином у мужчин с. Несь (Ненецкий автономный округ) / И.Н. Горенко, К.Е. Киприянова, Е.В. Типисова // Журнал медико-биологических исследований. – 2018. – Т. 6., № 2. – С. 105-114.

9. Соотношение дофамина, половых гормонов, антиспермальных антител,екс-стериоид-связывающего глобулина, цАМФ у коренного и местного мужского населения Арктической зоны РФ / Е.В. Типисова, И.Н. Горенко, В.А. Попкова [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2018. – Т. 15, № 2. – С. 218-228.

10. Горенко, И.Н. Тиреоидные гормоны и уровень антител у здоровых жителей Архангельской области / И.Н. Горенко, К.Е. Киприянова, Е.В. Типисова // Экология человека. – 2018. – № 9. – С. 36-41.

Работы, опубликованные в других изданиях.

11. Молодовская И.Н. Возрастное изменение уровней общих и свободных фракций йодтиронинов, допамина и цАМФ у мужчин заполярных и приполярных территорий / И.Н. Молодовская, Е.В. Типисова // Физиология человека и животных: от эксперимента к клинической практике: Материалы XI Всероссийской молодёжной научной конференции Института физиологии Коми научного центра Уральского отделения РАН. – Сыктывкар, 2012. – С. 157-160.

12. Молодовская И.Н. Взаимосвязи уровней половых гормонов и допамина у здоровых мужчин Европейского севера // XXII съезд Физиологического общества им. И.П. Павлова. Тезисы докладов. – М. – Волгоград, 2013. – С. 360.
13. Горенко, И.Н. Сравнительная характеристика состояния системы гипофиз-гонады и уровня дофамина у мужчин различных территорий Европейского севера / И.Н. Горенко, Е.В. Типисова // Вестник САФУ. Серия мед.-биол. науки. – 2013. – № 4. – С. 12-20.
14. Горенко И.Н. Частота регистрации повышенных уровней дофамина и взаимосвязи с половыми гормонами у мужчин Европейского Севера / И.Н. Горенко // Вестник САФУ. Серия мед.-биол. науки. – 2014. – № 2. – С. 21-29.
15. Горенко И.Н. Зависимость уровней половых и тиреоидных гормонов от концентрации дофамина у мужчин г. Архангельска и с. Несь / И.Н. Горенко // Научные труды IV съезда физиологов СНГ. – Сочи-Дагомыс, 2014. – С. 136.

Список сокращений

АКТГ – адренокортикотропный гормон
 АСАТ – антиспермальные антитела
 ДОФА – дигидроксифенилаланин
 ДЭАС – дегидроэпиандростерон-сульфат
 ГнРГ – гонадотропин-рилизинг-гормон
 ИПК – индекс периферической конверсии
 ЛГ – лютеинизирующий гормон
 ПРЛ – пролактин
 Прог – прогестерон
 св.Т₃ – свободный трийодтиронин
 св.Т₄ – свободный тироксин
 св.Тест – свободный тестостерон
 СССГ – секс-стериоид-связывающий β-глобулин
 Т₃ – общий трийодтиронин
 Т₄ – общий тироксин
 ТГ – тироглобулин
 Тест – тестостерон
 ТРГ – тиротропин-рилизинг гормон
 ТТГ – тиреотропный гормон
 ФСГ – фолликулостимулирующий гормон
 цАМФ – циклический аденоzin-3,5-монофосфат
 ЭДТА – этилендиаминтетраацетат
 Эстр – эстрадиол
 р – уровень значимости:
 * при $0,01 < p < 0,05$
 ** при $0,001 < p < 0,01$
 *** при $p < 0,001$
 R² – коэффициент детерминации