

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 612.018.084-055.2

Типисова Е.В.<sup>1</sup>, Поскотинова Л.В.<sup>1</sup>, Дворяшина И.В.<sup>2</sup>, Верещагина Е.В.<sup>1</sup>, Поляруш Н.Б.<sup>2</sup>, Вылегжанина А.В.<sup>1</sup>, Золкина А.Н.<sup>1</sup>**ДИНАМИКА ГОРМОНАЛЬНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН г. АРХАНГЕЛЬСКА ПРИ СТИМУЛЯЦИИ КОРТИКОТРОПИНОМ**<sup>1</sup>ФГБУН Институт физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН, 163000, г. Архангельск, Россия; <sup>2</sup>ГБОУ ВПО Северный государственный медицинский университет, 163000, г. Архангельск, Россия

*Проведен тест с препаратом Синактен-депо – синтетическим аналогом кортикотропина. В исследовании участвовали 30 клинически здоровых женщин в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в г. Архангельске. Взятие крови осуществляли по схеме: базальная проба, 30 и 60 мин, 1 и 4 сут после введения препарата. Через 30 мин выявили повышение уровня кортизола (F), прогестерона (Δ4-p), тестостерона, трийодтиронина (T<sub>3</sub>) и снижение содержания инсулина (ИРИ) и фоллитропина (ФСГ). Через 60 мин теста наблюдали максимальный уровень F, высокую концентрацию Δ4-p и T<sub>3</sub>, повышение уровня тестостерона, эстрадиола (E<sub>2</sub>) и ИРИ, спад концентрации ТТГ и пролактина. К 1-м суткам пробы зарегистрировали снижение уровня F, Δ4-p, тестостерона, ТТГ, тироксина и T<sub>3</sub> при повышении содержания ФСГ, E<sub>2</sub> и ИРИ по отношению к базальной пробе. К 4-м суткам наблюдали тенденцию к повышению уровня Δ4-p и E<sub>2</sub> и снижению уровня лютропина и тестостерона по сравнению с исходным.*

**Ключевые слова:** Север; женщины; тест с кортикотропином; резервы коры надпочечников; инсулин; гипофизарные гормоны; половые гормоны; тиреоидные гормоны.

*Tipisova E.V.<sup>1</sup>, Poskotinova L.V.<sup>1</sup>, Dvoriashina I.V.<sup>2</sup>, Vereschiagina E.V.<sup>1</sup>, Poliarush N.B.<sup>2</sup>, Vilegjanina A.V.<sup>1</sup>, Zolkina A.N.<sup>1</sup>*

**THE DYNAMICS OF HORMONAL INDICATORS IN WOMEN OF ARKHANGELSK UNDER STIMULATION OF CORTICOTROPINE**<sup>1</sup>The institute of environmental physiology of the Ural branch of the Russian academy of sciences, 163000 Arkhangelsk, Russia; <sup>2</sup>The Northern state medical university, 163000 Arkhangelsk, Russia

*The test with pharmaceutical "Synacten Depot", a synthetic analogue of corticotropine was carried out. The sampling consisted of 30 clinically healthy women aged from 20 to 30 years and residents of Arkhangelsk. The scheme of blood sampling provided basal sample, 30 and 60 minutes, 1 and 4 days after administration of pharmaceutical. After 30 minutes of testing, increase of level of cortisol (F), progesterone (Δ4-p), testosterone, triiodothyronine (T<sub>3</sub>) and decreasing of level of insulin and follitropin were established. After 60 minutes of testing maximal level of cortisol, high concentration of progesterone and triiodothyronine, increasing of levels of testosterone, estradiol and insulin and decrease of concentration of thyrotropin and prolactin were observed. Up to the first day, the tests registered decrease of level of cortisol, progesterone, testosterone, thyrotropin, thyroxine and triiodothyronine under increasing of content of follitropin, estradiol and insulin in comparison with basal test. Up to the fourth day, tendency of increasing of the level of progesterone and estradiol and decreasing of lutropin and testosterone as compared with initial levels were observed.*

**Key words:** North; women; test; corticotropine; reserves of adrenal cortex; hypophyseal hormone; gonadal hormone; thyroid hormone

Качество здоровья ближайших поколений во многом зависит от состояния здоровья женщин. Проживание в экстремальных климатических условиях Севера приводит к развитию стресс-реакций, что предъявляет организму женщины повышенные требования. Адаптационный сдвиг уровня кортизола в сторону высоких значений у жителей европейского Севера влияет и на другие звенья эндокринной системы [1–4]. Таким образом, изучение механизмов эндокринных перестроек в организме женщин при повышении уровня кортизола (F) имеет важное биологическое значение для разработки превентивных мероприятий, направленных на профилактику последствий стрессовых реакций.

Особенности гормонального статуса женщин репродуктивного возраста в условиях Севера выявлены З.Д. Губкиной [1], О.Н. Лепуновой и соавт. [5], С.Г. Сухановым [2], в работах которых отражены фоновые значения гормональных показателей. Однако для определения резервных возможностей

эндокринной системы анализа только базального уровня гормонов недостаточно. Для исследования состояния эндокринной системы организма широко применяют разные функциональные нагрузки, в том числе с использованием препарата Синактен-депо (Novartis, Швейцария), который является синтетическим аналогом кортикотропина.

Интерес к стимуляционной пробе с синактеном вызван ее информативными возможностями: проба позволяет выявить резервы глюкокортикоидной активности коры надпочечников [6–9], а благодаря пролонгированному действию препарата дает возможность пронаблюдать ответные компенсаторные реакции других звеньев эндокринной системы, что важно для изучения механизмов адаптации к экстремальным условиям Севера [10]. В более ранних работах мы продемонстрировали компенсаторные реакции эндокринной системы на стимуляцию синактеном у мужского населения европейского Севера [4] и доказали варибельность резервных возможностей коры надпочечников у мужчин в различные фотопериоды года [11].

**Материалы и методы.** В исследовании на добровольной основе участвовали 30 женщин в возрасте от 20 до 30 лет, проживающих в г. Архангельск. Пациентки заполняли специально разработанную анкету, учитывающую состояние здоровья с указанием особенностей менструального цикла, образа жизни. Полученные сведения дополняли данными из амбулатор-

Для корреспонденции:

Типисова Елена Васильевна, д-р биол. наук, проф., зав. лаб. эндокринологии

Адрес: 163000, Архангельск, пр. Ломоносова, 249

E-mail: tipisova@rambler.ru

**Изменение уровня гормонов ( $M \pm \delta$ ) у женщин фолликулярной фазы менструального цикла ( $n = 30$ ) после введения препарата "Синактен-депо" (в/м 0,25 мг)**

Гормон (норма)	Фоновые значения	Динамика изменений показателей			
		через 30 мин	через 60 мин	через 1 день	через 4 дня
		1	2	3	4
F, нмоль/л (260–720)	575,83±180,28	908,49±190,11 1***	1041,94±236,02 1, 2***	795,92±365,71 1**, 2#, 3**	581,65±165,46 2, 3***; 4*
#4-р, нмоль/л (0,2–4,0)	3,00±1,24	5,27±2,25 1***	5,07±2,23 1**	3,69±2,04 2, 3**	5,21±5,52 1#
ИРИ, мЕд/мл (3,0–25,0)	8,94±6,64	7,63±4,22 1*	8,49±5,37 2#	13,28±7,26 1**, 2, 3***	9,56±4,97 4**
ЛГ, мЕд/л (3,0–18,6)	10,98±5,94	7,02±3,00	7,80±3,69	7,91±3,49	5,13±3,95 1#
ФСГ, мЕд/л (3,4–12,0)	6,42±3,09	5,97±2,62 1#	6,38±2,93	7,20±3,61 1, 2*	6,63±4,02 4#
Тестостерон, нмоль/л (0,5–5,0)	3,19±1,67	3,91±1,68 1#	4,27±1,80 1*	3,31±1,48 2, 3**	2,43±1,88 1#, 2, 3**
E <sub>2</sub> , нмоль/л (0,2–0,8)	0,24±0,21	0,40±0,30	0,34±0,21 1#	0,36±0,25 1**	0,33±0,31 1#
Прл, нг/мл (3,7–17,2)	9,18±3,77	10,60±6,72	8,54±5,05 2*	9,61±4,98	6,44±2,03
ТТГ, мЕд/л (0,17–4,05)	1,70±1,00	1,68±0,88	1,35±0,73 1**, 2***	1,23±0,71 1, 2**	1,47±0,67
T <sub>4</sub> , нмоль/л (60,0–160,0)	98,92±17,57	96,94±16,05	100,99±18,73	94,61±15,73 1#	102,76±19,06 4#
T <sub>3</sub> , нмоль/л (1,2–2,8)	1,48±0,27	1,58±0,34 1*	1,59±0,27 1*	1,41±0,43 1, 2#	1,53±0,31

Примечание. Содержание половых гормонов в норме указано в соответствии с фазой менструального цикла. \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – статистическая значимость различий; # –  $0,05 < p < 0,1$  – тенденция к изменению.

ных карт, а также уточняли при специализированном осмотре врачей. Критериями исключения из выборки стали эндокринные нарушения, заболевания сердечно-сосудистой системы, аллергические заболевания, наличие высокого ( $> 25 \text{ кг/м}^2$ ) или низкого ( $< 17 \text{ кг/м}^2$ ) индекса массы тела, злоупотребление алкоголем, недавно перенесенные респираторные заболевания и стрессовые нагрузки. На момент исследования все женщины были клинически и гинекологически здоровы, за 6 мес до исследования и во время его проведения не принимали гормональные и фармакологические препараты. В течение всех периодов теста пациентки находились в фолликулярной фазе менструального цикла. Расчет фазы цикла женщин осуществляли при помощи индекса цикла (ИЦ) [12] по формуле:  $\text{ИЦ} = \text{Д1/Д}$ , где Д1 – день очередного цикла в момент забора крови, Д – продолжительность цикла. ИЦ менее 0,41 относили к фолликулярной фазе менструального цикла. Ни у одной из женщин работа не связана с профессиональными вредностями.

Для выявления реактивности разных звеньев эндокринной системы использовали пробу с 0,25 мг синактена, который стимулирует функцию коры надпочечников. Проба включала определение базального уровня гормонов и их уровня через 30 и 60 мин, 1 и 4 сут после одноразового внутримышечного (в/м) введения препарата.

Тест с синактеном (0,25 мг) проводили согласно рекомендациям Хельсинкской декларации всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» (1964; дополнена в 2002 г.), согласно ст. 43 «Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан» (1993; дополнена в 2005 г.), а также в соответствии с приказом Минздрава РФ «Об утверждении правил клинической практики в Российской Федерации» (2003). Решение о проведении эксперимента принято на ученом совете Института физиологии природных адаптаций Уральского отделения РАН (г. Архангельск). После получения информации о цели исследования и возможных рисках пациентки давали письменное информированное согласие на участие в эксперименте.

Кровь забирали из локтевой вены в утренние часы натощак.

Содержание гормонов в сыворотке крови определяли методом радиоиммунологического *in vitro* анализа. Содержание F, общего трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), общего тироксина (Т<sub>4</sub>), тиреотропина (ТТГ), эстрадиола (Е<sub>2</sub>), прогестерона (Δ4-р), лютропина (ЛГ), фоллитропина (ФСГ) и пролактина (Прл) изучали с использованием коммерческих наборов фирмы Immunotech (Чехия); тестостерона и инсулина (ИРИ) – УП ХОП ИБОХ (Беларусь). За общепринятую норму (ОПН) принимали нормативы, прилагаемые к соответствующим тест-наборам.

Результаты статистически анализировали с помощью пакета прикладных программ "Statistika 6.0". Статистическую значимость оценивали с помощью *t*-критерия Стьюдента для зависимых выборок. Рассчитывали средние значения ( $M$ ) и ошибку среднего ( $m$ ). При  $p < 0,05$  различия между значениями считали статистически значимыми, при  $0,05 < p < 0,1$  – рассматривали как тенденцию к изменению [13].

**Результаты и обсуждение.** У женщин г. Архангельска средний уровень F в базальной пробе смещен к верхней границе нормы (см. таблицу). На стимуляцию препаратом-аналогом кортикотропина уровень F повышался через 30 мин теста ( $p < 0,001$ ) и оставался высоким до 1 дня теста, превышая в эти периоды (через 30 и 60 мин, 1 день) границы ОПН. Максимальный уровень F регистрировали через 60 мин теста.

По мнению авторов [14], нормальной реакцию коры надпочечников на стимуляцию препаратом Синактен-депо можно считать тогда, когда прирост уровня F через 30 мин теста составляет от исходного уровня не менее 250 нмоль/л, что позволяет оценивать наличные резервы коры надпочечников. Согласно этому критерию оценки у 67% женщин наличные резервы пучковой зоны коры надпочечников можно расценивать как достаточные, у 33% – как сниженные. В то же время выбранный нами критерий оценки является не вполне надежным. Отмечается, что относительная доля прироста уровня F на стимуляцию синактеном в значительной степени зависит от исходного уровня F [15], который для достоверности результата не должен превышать порог 551,8 нмоль/л [14]. По нашим данным, такой базальный уровень F редко встречается у жителей Севера.

Базальный уровень  $\Delta 4$ -р у женщин смещен к верхней границе норм сравнения. В динамике ответных реакций на введение препарата наблюдали повышение уровня  $\Delta 4$ -р через 30 и 60 мин ( $p < 0,001-0,01$ ) с превышением его нормативных значений и снижением концентрации через 1 день ( $p < 0,01$ ). На 4-е сутки теста регистрировали тенденцию к повышению уровня  $\Delta 4$ -р по сравнению с исходным.

Известно, что при активации коры надпочечников запускается целый ряд каскадных реакций, приводящих к синтезу F из его предшественника –  $\Delta 4$ -р [6, 14]. Этим, вероятно, и объясняется наблюдаемая нами до 1 дня теста схожая динамика изменения уровня F и  $\Delta 4$ -р. На 4-е сутки теста выявили тенденцию к повышению уровня  $\Delta 4$ -р при снижении уровня F.

Фоновые значения ИРИ у женщин смещены к нижней границе норм. В динамике ответных реакций через 30 мин пробы регистрировали снижение уровня ИРИ ( $p < 0,05$ ), т. е. наблюдали ингибирование ИРИ высокими дозами F (контринсулярный эффект F) [14]. К 1-м суткам теста выявили последовательное повышение уровня ИРИ ( $p < 0,01$ ). Согласно имеющимся данным, глюкокортикоиды в определенных случаях оказывают также стимулирующее действие на секрецию ИРИ. Этот эффект отчасти связан со снижением чувствительности периферических тканей к ИРИ, в результате чего возрастает уровень глюкозы в крови, который стимулирует синтез и секрецию ИРИ [14]. Наблюдаемое нами повышение уровня F через 30 мин теста могло способствовать постепенному повышению концентрации ИРИ. К 4-м суткам нагрузки содержание ИРИ и F снижалось ( $p < 0,01$ ).

Исходный уровень ЛГ находился в пределах ОПН, а концентрация ФСГ были несколько смещена к нижней границе нормы за счет большого количества (44%) женщин, у которых уровень ФСГ был приближен к нижней границе нормы или ниже нее. При стимуляции синактеном через 30 мин наблюдали тенденцию к снижению уровня ФСГ ( $0,05 < p < 0,1$ ), к 1-м суткам теста регистрировали максимальный уровень гормона, на 4-е сутки выявили тенденцию к снижению концентрации ФСГ ( $0,05 < p < 0,1$ ), которая приближалась к исходной. В динамике ответных реакций по уровню ЛГ к 4-м суткам наблюдали тенденцию к снижению концентрации гормона по сравнению с исходной ( $0,05 < p < 0,1$ ).

Уровень тестостерона на введение препарата повышался через 30 и 60 мин теста ( $p < 0,05$ ) и снижался через 1 и 4 сут относительно такового при пробах в 30 и 60 мин ( $p < 0,01$ ). Во все периоды исследования уровень тестостерона смещен к верхней границе норм; при этом концентрацию тестостерона, превышающую норму, наблюдали соответственно у 12, 38, 33, 19 и 10% женщин.

Схожая динамика повышения уровня F и тестостерона на стимуляцию кортикотропином при отсутствии нарастания концентрации ЛГ, стимулирующего синтез тестостерона яичниками, может свидетельствовать о надпочечниковой природе синтеза тестостерона [6, 14]. В то же время отмечается, что повышение уровня тестостерона в организме женщин может ослаблять реакцию надпочечников на стрессорное воздействие [16, 17]. Снижение ответа со стороны коры надпочечников имеет важное значение в экстремальных условиях Севера, так как большая выраженность стресс-реакции приводит к истощению адаптационных резервов, срыву адаптации, раннему проявлению процессов старения организма [16–19]. В связи с этим повышение в динамике нагрузки концентрации тестостерона может являться охранным механизмом от гиперреактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Динамика изменения соотношения содержания тестостерона/ $E_2$  в ходе исследования (13,3; 9,8; 12,6; 9,2; 7,4) показала, что через 60 мин пробы это соотношение было близко к исходному, тогда как через 30 мин, 1-х и 4-х суток теста отметили смещение стероидогенеза в сторону  $E_2$ . Имеется ряд исследований, результаты которых доказывают стимулирующее влияние  $E_2$  на реакцию со стороны гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: с одной стороны,

эстрогены активируют экспрессию гена, ответственного за синтез кортиколиберина [17], с другой – обеспечивают низкую эффективность отрицательной обратной связи со стороны глюкокортикоидов за счет снижения количества и активности глюкокортикоидных рецепторов, расположенных в аденогипофизе и гипоталамусе [16, 17, 20, 21].

К 1-м суткам пробы значительное повышение уровня ФСГ и  $E_2$  может быть связано со стимуляцией ФСГ процесса ароматизации тестостерона, в результате чего снижалось значение индекса тестостерон/ $E_2$ . В то же время выявленное к 1-м суткам исследования повышение уровня ИРИ также может способствовать повышению концентрации  $E_2$ , так как действие ИРИ на уровне яичников проявляется усилением базальной и стимулированной гонадотропиновой продукции  $E_2$  [22, 23]. Также есть данные о стимулировании ИРИ яичниковой и периферической ароматазы, участвующей в превращении тестостерона в  $E_2$ , однако действует ли ИРИ при этом синергично с ФСГ, остается неясным [24].

На стимуляцию кортикотропином через 60 мин выявили снижение концентрации Прл ( $p < 0,05$ ) и ТТГ ( $p < 0,01$ ) на фоне максимальных значений F. Данный факт может быть связан с тем, что активация гипофизарно-надпочечниковой оси, как правило, приводит к уменьшению количества рецепторов к тиреолиберину, стимулирующему синтез не только ТТГ, но и Прл [6, 14].

По уровню  $T_4$  через 1 день пробы выявили тенденцию к его снижению по сравнению с исходным и тенденцию к его повышению к 4-м суткам ( $0,05 < p < 0,1$ ). Через 30 и 60 мин теста наблюдали повышение исходно низкого уровня  $T_3$  ( $p < 0,05$ ) с последующим его снижением к 1-м суткам ( $0,05 < p < 0,1$ ). Снижение уровня ТТГ, ингибированное через 60 мин теста высокой концентрацией F, способствовало закономерному понижению уровня  $T_3$  и  $T_4$  к 1-м суткам. В то же время снижению ТТГ также могла способствовать повышенная концентрация  $T_3$ , наблюдаемая через 30 и 60 мин теста по принципу отрицательной обратной связи. Повышение уровня  $T_3$  через 30 и 60 мин теста может быть объяснено тем, что повышение уровня тестостерона приводит к усилению процессов дейодирования  $T_4$ , сопровождающихся повышением уровня  $T_3$  [25, 26].

К 4-м суткам исследования уровень большинства изученных у женщин гормонов вернулся к фоновому, т. е. после стимуляции кортикотропином произошло восстановление функционирования подсистем эндокринной регуляции. Однако к концу теста сохранились тенденции к изменению содержания некоторых гормонов по сравнению с исходным: тенденции к повышению уровня  $\Delta 4$ -р и  $E_2$ , снижению ЛГ и тестостерона. Таким образом, если пробу с синактеном рассматривать как модель стресса, то последствия перенесенного стресса наиболее отражаются на эндокринной системе, ответственной за репродуктивную функцию организма женщины.

**Выводы.** 1. У женщин в фолликулярную фазу менструального цикла в ответ на стимуляцию кортикотропином (0,25 мг) уровень F,  $\Delta 4$ -р и тестостерона через 30 и 60 мин был повышен по сравнению с фоновым, через 1 сут снижался по отношению к таковому при пробах в 30 и 60 мин.

2. В ходе исследования через 60 мин теста на фоне высокой концентрации F выявили снижение концентрации ТТГ и Прл.

3. К 1-м суткам пробы у женщин регистрировали максимальный уровень ФСГ и  $E_2$ , повышение уровня ИРИ относительно такового на предыдущих этапах теста и снижение индекса тестостерон/ $E_2$  по сравнению с таковым при пробе в 60 мин.

4. К 4-м суткам после введения кортикотропина сохранялся несколько повышенный уровень  $\Delta 4$ -р и  $E_2$  на фоне тенденции к снижению содержания ЛГ и тестостерона относительно исходного.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Губкина З.Д. *Физическое, половое развитие и функции эндокринной системы у жительниц Заполярных районов Архангельской области*. Дисс. Архангельск; 2007.
2. Суханов С.Г. Влияние факторов Крайнего Севера на женскую

- репродуктивную систему. *Вестник САФУ* (серия Медико-биологические науки). 2013; 4: 70–6.
- Типисова Е.В. *Реактивность и компенсаторные реакции эндокринной системы у мужского населения европейского Севера*. Екатеринбург: УрО РАН; 2009.
  - Верещагина Е.В., Типисова Е.В. Компенсаторные реакции эндокринной системы в ответ на нагрузку синактеном. *Вестник САФУ* (серия Медико-биологические науки). 2013; 4: 5–11.
  - Лепунова О.Н., Фролова О.В., Ковязина О.Л., Кормина О.С., Саббиева А.Ф. Сезонная динамика уровня половых гормонов женщин репродуктивного возраста, проживающих в г. Сургуте. *Успехи современного естествознания*. 2004; 2: 50–1.
  - Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. *Эндокринология*. М.: Медицина; 2007.
  - Alga P., Villabona C., Giménez O., Sospedra E., Soler J., Navarro M.A. Profile, mean residence time of ACTH and cortisol responses after low and standard ACTH tests in healthy volunteers. *Clin. Endocrinol.* 2006; 65 (3): 346–51.
  - Karaca Z., Lale A., Tanriverdi F., Kula M., Unluhizarci K., Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Clin. Endocrinol.* 2011; 14 (2): 134–40.
  - Wass J.A.H., Stewart P.M. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. New York: Oxford University Press; 2011: 131–2.
  - Поскотнинова Л.В., Ткачев А.В. Функциональные резервы эндокринной регуляции. *Экология человека*. 2001; 3: 55–9.
  - Типисова Е.В. Реактивность коры надпочечников у жителей Европейского Севера в динамике АКГТ-теста с различными световыми периодами. *Вестник Поморского университета*. 2006; 2 (10): 32–8.
  - Суханов С.Г., Губкина З.Д., Смирнов А.В. *Способы оценки репродуктивной функции у женщин на европейском Севере. Научные рекомендации – народному хозяйству: серия препринтов сообщений*. Сыктывкар; вып. 84. 1990.
  - Наследов А.Д. *Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных: Учебное пособие*. СПб.: Речь; 2004.
  - Лейкок Д.Ф., Вайс П.Г. *Основы эндокринологии*. М.: Медицина; 2000.
  - Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. *Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): метод. рекомендации для врачей*. М.: Медпрактика; 2003.
  - Бурлака Е.В. *Стресс и его роль в формировании дисгормональных нарушений репродуктивного здоровья. Здоровье Украины*. 2007; 10 (1): 82–90.
  - Chrousos G.P., Torpy D.J., Gold P.W. Interaction between the hypothalamic – pituitary – adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 229–40.
  - Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины. *Международный эндокринологический журнал*. 2006; 3 (5): 2–9.
  - Marshall J.C., Eagleson C.A., McCartney C.R. Hypothalamic dysfunction. *Mol. cell Endocrinol.* 2001; 183: 29–32.
  - Дудина Т.В. Рецепторное связывание кортикостерона различными структурами головного мозга при экстремальных состоянии организма. *Проблемы эндокринологии*. 1988; 34 (6): 59–62.
  - Peiffer A., Lapointe B., Barden N. Hormonal regulation of type II glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in rat brain. *Endocrinology*. 1991; 129: 2166–74.
  - Franks S., Gilling-Smith C., Watson H., Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28 (2): 361–78.
  - Willis D., Mason H., Gilling-Smith C., Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 (1): 302–9.
  - Андреева Е.Н., Карпова Е.А., Шмелева О.О., Пономарева Т.А., Веснина А.Ф., Деркач Д.А. Влияние инсулина на функцию яичников. *Проблемы репродукции*. 2005; 4: 27–34.
  - Бриндак О.И., Матвеева С.Л. О взаимодействии полового, тиреотропного и хорионического гонадотропного гормонов в онтогенезе. *Проблемы эндокринологии*. 1983; 4: 59–63.
  - Самсонова В.М., Бабичев В.Н. Щитовидная железа и гонады; их взаимосвязь и взаимодействие. *Физиология человека*. 1990; 16 (2): 113–20.
  - Suhanov S.G. Influence of factors of the Far North on the female reproductive system. *Vestnik SAFU* (seriya Mediko-biologicheskie nauki). 2013; 4: 70–6. (in Russian)
  - Tipisova E.V. *Responsiveness and compensatory reactions of the endocrine system of men population from the European North*. Ekaterinburg: UrO RAN; 2009. (in Russian)
  - Vereshhagina E.V., Tipisova E.V. Compensatory reactions of the endocrine system in response to the test with Synacthen depot. *Vestnik SAFU* (seriya Mediko-biologicheskie nauki). 2013; 4: 5–11. (in Russian)
  - Lepunova O.N., Frolova O.V., Kovjazina O.L., Kormina O.S., Sahbieva A.F. The seasonal dynamic of sex hormone levels of women of reproductive age living in Surgut. *Uspekhi sovremennogo estestvoznaniya*. 2004; 2: 50–1. (in Russian)
  - Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Fadeev V.V. *Endocrinology*. Moscow: Meditsina; 2007. (in Russian)
  - Alga P., Villabona C., Giménez O., Sospedra E., Soler J., Navarro M.A. Profile, mean residence time of ACTH and cortisol responses after low and standard ACTH tests in healthy volunteers. *Clin. Endocrinol.* 2006; 65 (3): 346–51.
  - Karaca Z., Lale A., Tanriverdi F., Kula M., Unluhizarci K., Kelestimur F. The comparison of low and standard dose ACTH and glucagon stimulation tests in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in healthy adults. *Clin. Endocrinol.* 2011; 14 (2): 134–40.
  - Wass J.A.H., Stewart P.M. *Oxford textbook of endocrinology and diabetes*. New York: Oxford University Press; 2011: 131–2.
  - Poskotinova L.V., Tkachov A.V. Functional reserves of the endocrine regulation. *Ekologiya cheloveka*. 2001; 3: 55–9. (in Russian)
  - Tipisova E.V. Reactivity of the adrenal cortex in residents of the European North in ACTH test in various photoperiods. *Vestnik Pomorskogo universiteta*. 2006; 2 (10): 32–8. (in Russian)
  - Sukhanov S.G., Gubkina Z.D., Smirnov A.V. Methods for evaluating reproductive function in women in the European North. *Nauchnye rekomendatsii – narodnomu hozyaystvu: seriya preprintov soobshcheniy*. Syktyvkar; 1990. (in Russian)
  - Nasledov A.D. *Mathematical methods of psychological research. Analysis and interpretation of database: Uchebnoe posobie*. Sankt-Petersburg: Rech'; 2004. (in Russian)
  - Leykok D.F., Vays P.G. *Osnovy Endocrinologii*. Moscow: Meditsina; 2000. (in Russian)
  - Fadeev V.V., Mel'nichenko G.A. *Adrenal insufficiency (clinic, diagnosis, treatment): methodical recommendations for doctors*. Moscow: Medpraktika; 2003. (in Russian)
  - Burlaka E.V. Stress and its role in shaping dishormonal reproductive disorders. *Zdorov'e Ukrainy*. 2007; 10 (1): 82–90. (in Russian)
  - Chrousos G.P., Torpy D.J., Gold P.W. Interaction between the hypothalamic – pituitary – adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. *Ann. Intern. Med.* 1998; 129: 229–40.
  - Tatarchuk T.F. Stress and female reproductive function. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskij zhurnal*. 2006; 3 (5): 2–9. (in Russian)
  - Marshall J.C., Eagleson C.A., McCartney C.R. Hypothalamic dysfunction. *Mol. cell Endocrinol.* 2001; 183: 29–32.
  - Dudina T.V. Corticosterone receptor binding of various brain structures in extreme condition of organism. *Problemy endokrinologii*. 1988; 34 (6): 59–62. (in Russian)
  - Peiffer A., Lapointe B., Barden N. Hormonal regulation of type II glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid in rat brain. *Endocrinology*. 1991; 129: 2166–74.
  - Franks S., Gilling-Smith C., Watson H., Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1999; 28 (2): 361–78.
  - Willis D., Mason H., Gilling-Smith C., Franks S. Modulation by insulin of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone actions in human granulosa cells of normal and polycystic ovaries. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81 (1): 302–9.
  - Andreeva E.N., Karpova E.A., Shmel'jova O.O., Ponomaryova T.A., Vesnina A.F., Derkach D.A. Influence of insulin on ovarian function. *Problemy reproduktivnoy. 2005; 4: 27–34. (in Russian)*
  - Brindak O.I., Matveeva S.L. The interaction of sex hormone, thyroid-stimulating hormone and human chorionic gonadotropin in the ontogeny. *Problemy endokrinologii*. 1983; 4: 59–63.
  - Samsonova V.M., Babichev V.N. Thyroid and gonads; their relationship and interaction. *Fiziologiya cheloveka*. 1990; 16 (2): 113–20.

## REFERENCES

- Gubkina Z.D. *Physical, sexual development and endocrine system function from residents Zapolyarny districts of the Arkhangelsk region: Diss. Arhangelsk; 2007. (in Russian).*

Поступила 27.07.14  
Received 27.07.14