

БИОХИМИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Аликина В.А., Елфимова А.Э.

ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ЧЕРТЫ СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ ГИПОТАЛАМУС-ГИПОФИЗ-ГОНАДЫ И УРОВНЯ ДОФАМИНА У МУЖЧИН ЕВРОПЕЙСКОГО И АЗИАТСКОГО СЕВЕРА

ФГБУН Федеральный исследовательский центр комплексного изучения Арктики имени академика Н.П. Лавёрова Уральского отделения РАН, 163000, г. Архангельск, Россия

На современном этапе наблюдается снижение репродуктивного потенциала, особенно у жителей Арктических территорий, испытывающих напряжение со стороны различных систем организма, в том числе и состояния гормональной обеспеченности репродуктивной функции. Изучение соотношения уровней дофамина и содержания половых гормонов у мужского населения различных Арктических регионов является актуальным ввиду повышенного напряжения со стороны дофаминергической системы и системы гипоталамус-гипофиз-гонады у жителей Северных регионов, а также недостаточности сведений об их взаимодействии среди практически здорового населения. Целью исследования является изучение возможного влияния дофамина при различных его концентрациях в крови на содержание половых гормонов и секс-стероидсвязывающего β -глобулина (СССГ) у практически здоровых мужчин Арктической зоны РФ с учетом территории проживания. Обследованы 181 мужчина в возрасте от 22 до 60 лет, проживающих на территориях европейского и Азиатского Севера. Методом иммуноферментного анализа в сыворотке и плазме крови определяли уровни половых гормонов, СССР, дофамина. У жителей Азиатского Севера по сравнению с мужчинами Европейского Севера регистрируются более высокие уровни дофамина, лютеинизирующего гормона, прогестерона, пролактина, эстрадиола, СССР при снижении свободных фракций тестостерона в крови. Референсные уровни дофамина у мужчин Европейского Севера сочетаются со стимулирующим эффектом дофамина на уровни ЛГ, что может свидетельствовать об усилении стероидогенеза половых гормонов. Высокие уровни дофамина у мужчин Азиатского Севера сочетаются с увеличением уровней эстрадиола, что может быть связано с влиянием дофамина на ароматизацию тестостерона. Отдельный регион, имеющий экологические различия, характеризуется наличием особенностей компенсаторно-приспособительных реакций со стороны дофаминергической системы и системы гипоталамус-гипофиз-гонады. Выявленные особенности могут помочь в проведении превентивных мероприятий, направленных на сохранение мужского репродуктивного потенциала жителей Арктических территорий.

Ключевые слова: половые гормоны; секс-стероидсвязывающий β -глобулин; дофамин; Арктика; мужчины.

Для цитирования: Типисова Е.В., Молодовская И.Н., Аликина В.А., Елфимова А.Э. Отличительные черты состояния системы гипоталамус-гипофиз-гонады и уровня дофамина у мужчин Европейского и Азиатского Севера. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67(5): 261-266. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-261-266>

Для корреспонденции: Типисова Елена Васильевна, д-р биол. наук, гл. науч. сотр., зав. лаб. эндокринологии им. проф. А.В. Ткачева; e-mail: tipisova@rambler.ru

Финансирование. Работа выполнена в соответствии с госзаказом ФНИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (номер гос. регистрации 122011800392-3).

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (г. Салехард) д-ру мед. наук Лобанову А.А., канд. мед. наук Попову А.И., канд. мед. наук Андронову С.В., Кочкину Р.А. за помощь в организации сбора биологического материала на территории Ямало-Ненецкого автономного округа Российской Федерации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 01.04.2021

Принята к печати 29.11.2021

Опубликовано 21.05.2022

Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Alikina V.A., Elfimova A.E.

DISTINCTIVE FEATURES OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY-GONADAL AXIS AND THE LEVEL OF DOPAMINE IN MEN OF THE EUROPEAN AND ASIAN NORTH

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, 163000, Arkhangelsk, Russia

In recent years, there has been a decrease in reproductive potential, especially among residents of the Arctic territories, having the greatest stress from various body systems, including the state of the hormonal regulation of the male reproductive system. The study of the dopamine levels and the content of sex hormones in the male population of various Arctic regions is relevant due to the increased stress on the part of the dopaminergic system and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in residents of the Northern regions, as well as the lack of information about their interaction among the apparently healthy population. The aim of the investigation is to study the possible effect of various plasma concentrations of the dopamine on the content of sex hormones and sex-steroid-binding β -globulin (SHBG) in apparently healthy men in the Arctic zone of the Russian Federation, taking into account the territory of residence. There were examined 181 men aged 22-60 years, living in the territories of the

European and Asian North. The levels of sex hormones, SHBG, and dopamine were determined by the enzyme-linked immunosorbent assay. The inhabitants of the Asian North in comparison with the men of the European North have higher levels of dopamine, luteinizing hormone, progesterone, prolactin, estradiol and SHBG with decreased serum levels of free fractions of testosterone. Reference levels of dopamine in men from the European North are combined with the stimulatory effect of dopamine on LH levels, which may indicate an increase steroidogenesis. The high levels of dopamine in men from the Asian North are combined with increased level of estradiol, which may be related to the effect of dopamine on testosterone aromatization. The separate region with its ecological differences is characterized by the presence of features of compensatory-adaptive reactions of an organism in male representatives on the part of the dopaminergic system and the hypothalamic-pituitary-gonadal axis. The identified features can help in carrying out preventive measures aimed at preserving the male reproductive potential of the inhabitants of the Arctic territories.

Key words: sex hormones; sex hormone-binding β -globulin; dopamine; Arctic; men.

For citation: Tipisova E.V., Molodovskaya I.N., Alikina V.A., Elfimova A.E. Distinctive features of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and the level of dopamine in men of the European and Asian North. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (5): 261-266 (in Russ.) DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-5-261-266>

For correspondence: Tipisova E.V., Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Head of the Laboratory of Endocrinology named after prof. A.V. Tkachev; e-mail: tipisova@rambler.ru

Information about authors:

Tipisova E.V., <https://orcid.org/0000-0003-2097-3806>;
Molodovskaya I.N., <https://orcid.org/0000-0003-3097-9427>;
Alikina V.A., <https://orcid.org/0000-0002-0818-7274>;
Elfimova A.E., <https://orcid.org/0000-0003-2519-1600>.

Funding. The reported study was funded by the FECIAR UrB RAS according to the research project № 122011800392-3.

Acknowledgment. The authors are grateful to the staff of the State Scientific Institution of Yamalo-Nenets Autonomous District "Scientific center of Arctic research" (Nadym) in the person of A.A. Lobanov, Candidate of Medical Sciences A.I. Popov, candidate of medical sciences S.V. Andronov, R.A. Kochkin for the assistance in collecting biological material in the territory of the Yamalo-Nenets Autonomous District.

Conflict of interest. The authors declare absence of conflict of interests.

Received 01.04.2021
Accepted 29.11.2021
Published 21.05.2022

Введение. Изучение регулирующих механизмов, обуславливающих активность гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы у населения Северных территорий, является актуальным ввиду снижения потенциала репродуктивного здоровья на современном этапе [1, 2]. Особенно это касается жителей Арктических территорий, подверженных наибольшему напряжению со стороны различных систем организма, в том числе и состояния гормональной обеспеченности репродуктивной функции [3-5]. У жителей Арктики и Антарктики показана чрезмерная активация симпато-адреналовой системы [6-10]. Дофамин как ее элемент оказывает влияние на организм человека, в том числе и на активность системы гипоталамус-гипофиз-гонады.

Дофамин может напрямую оказывать влияние на процессы фосфорилирования фермента ароматазы [11], основного фермента, участвующего в ароматизации тестостерона в эстрадиол [12], стимулирует β 2-адренорецепторы, локализованные на клетках Лейдига, используя цАМФ в качестве вторичного посредника, и тем самым запускает процесс стероидогенеза у неполовозрелых особей [13]. В нейроэндокринной регуляции секреции пролактина из передней доли гипофиза дофамин играет двойную роль. Общеизвестным является ингибирующее действие дофамина на синтез и секрецию пролактина, который модулирует понижение синтеза фермента ароматазы (цитохром-P450) [14]. Однако дофамин при концентрациях, значительно меньших, чем те, которые необходимы для ингибирования секреции пролактина, фактически стимулируют её [15]. Результаты подобных экспериментов позволяют говорить о наличии

дозозависимого эффекта дофамина в отношении лактотрофов гипофиза. Доказано, что дофамин ингибирует секрецию гонадолиберина в аркуатных ядрах гипоталамуса, что приводит к снижению уровня ЛГ в кровяном русле [16]. В то же время возбуждающий эффект низких доз и подавляющий эффект высоких доз дофамина на секрецию гонадолиберина, описанные в экспериментальных исследованиях [17], подтверждают наличие дозозависимого эффекта дофамина на секрецию гонадолиберина.

Несмотря на наличие в отечественной и зарубежной литературе достаточного количества научных сведений о концентрации в крови секс-стероидсвязывающего глобулина [18], дофамина [4, 7] и половых гормонов, работ по изучению их концентраций у представителей северных территорий на современном этапе не достаточно [19, 20]. Показано, что эффекты дофамина на секрецию ГнРГ и пролактина могут носить как стимулирующий, так и ингибирующий характер. Однако подробные исследования проводились, в основном, либо в экспериментальных исследованиях *in vivo* и *in vitro* моделях, либо в ходе клинических исследований. В связи с этим, целью исследования является изучение региональных особенностей и возможного влияния дофамина при различных его концентрациях в крови на уровни половых гормонов и СССГ у практически здоровых жителей Арктической зоны РФ с учетом территории проживания.

Материал и методы. В аналитическом поперечном неконтролируемом исследовании использовали материал (сыворотка, плазма крови, данные анкет), собранный в ходе проведения экспедиций с 2009 по

2016 г. как на территориях Европейского Севера (п. Нельмин НАО (67°58' с.ш.), МО «Совпольское» (65°17' с.ш.), МО «Соянское» (65°46' с.ш.), с. Долгошеле Мезенского района Архангельской области (66°05' с.ш.), оленеводы Канинской тундры, кочующие в районе п. Пинега НАО (64°42' с.ш.)), так и на территориях Азиатского Севера (с. Се-Яха Ямалского района ЯНАО (70°10' с.ш.), п. Гыда Тазовского района ЯНАО (70°53' с.ш.), п. Тазовский Тазовского района ЯНАО (67°27' с.ш.)). В целях исключения влияния фактора фотопериодизма, все экспедиции проведены в один и тот же световой период года – в период увеличения продолжительности светового дня. При сравнении характеристик изучаемых регионов можно отметить, что, согласно данным дневника наблюдений участников экспедиции, погода в марте на азиатском Севере (п. Тазовский Тазовского района ЯНАО) отличается более низкой среднемесячной температурой (-20 °С) относительно показателей на европейском Севере (п. Нельмин-Нос НАО) (-11 °С). В связи с этим, более длительное холодное воздействие в азиатской части РФ может отразиться не только на активности ряда гормональных систем, но и на нейро-эндокринных механизмах адаптации.

Обследовали 181 мужчину 22-60 лет, родившихся и проживающих на северных территориях не менее, чем в трех поколениях. В соответствии с классификацией ВОЗ мужчины были подразделены на возрастные группы 22-44 года (молодой возраст) и 45-60 лет (средний возраст). Критериями исключения из исследования были лица, состоявшие на учете у эндокринолога, андролога, кардиолога, а также злоупотреблявшие накануне алкоголем и недавно перенёвшие острые респираторные заболевания и стресс. Обследование проводилось с 8:00 до 10:00 часов утра, натощак, с добровольного согласия волонтеров и в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2008 г.). Дизайн обследования, анкеты были согласованы с Комиссией по биомедицинской этике Института физиологии природных адаптаций ФГБУН ФИЦКИА РАН (протокол № 2 от 04.11.2016 г.). Было проведено анкетирование и осмотр пациентов. Далее у обследуемых проводили взятие крови из локтевой вены в пробирки типа «IMPROVACUTER». Кровь центрифугировали в течение 15-20 мин при 1500 об/мин. Собранную сыворотку расфасовывали в микропробирки и хранили в замороженном состоянии до момента проведения анализа.

Количественную оценку концентрации гормонов в сыворотке и плазме крови проводили методом иммуноферментного анализа на аппарате ELISYS Uno («Human», Германия). Содержание лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина определяли в сыворотке крови с помощью тест-наборов фирмы ООО «Хема» (Россия); уровни прогестерона, тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С) – с помощью наборов фирмы ООО «Алкорбио» (Россия); свобод-

ного тестостерона (св.Т), эстрадиола, антиспермальных антител (АСАТ) – DRG Instruments GmbH (Германия), секс-стероид-связывающего β-глобулина (СССГ) – ООО «Хема» (Россия), дофамина в плазме крови – «LDN» (Германия).

Проведена статистическая обработка данных с учетом возраста и района проживания (европейский и азиатский Север). Все статистические анализы были выполнены с использованием программы «Statistica 10.0». Определение нормальности распределения признаков проверяли критерием Шапиро-Уилка, показавшем, что в большинстве случаев существуют отличия распределения признака от нормального вида, в связи с чем применялись непараметрические методы анализа. Количественные данные представлены в виде медиан и процентильных интервалов (10 %; 90 %). При сравнении количественных признаков независимых групп использовался U-критерий Манна-Уитни. Оценку силы связей между признаками проводили с помощью рангового коэффициента корреляции Спирмена. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05, тенденцией считали значения более 0,05, но менее 0,1.

Для оценки независимой ассоциации уровней половых гормонов с уровнем дофамина была построена множественная линейная регрессионная модель. Поскольку распределение значений в выборках не подчинялось закону распределения Гаусса, для выполнения регрессионного анализа данным в выборке присваивали значения соответствующих натуральных логарифмов (Ln). Определяли значение критерия Дарбина-Уотсона (DW). Для подтверждения адекватности регрессионной модели гистограмма остатков должна была иметь нормальное распределение. Линейное уравнение регрессии имело вид:

$$y = a + b \cdot x, \quad (1)$$

где b – угловой коэффициент уравнения регрессии (показатель наклона линии линейной регрессии), a – свободный член уравнения, y – зависимая переменная (уровень полового гормона), x – независимая переменная (уровень дофамина в крови).

Результаты. Выявлено, что среди жителей Азиатского Севера больше процент лиц с содержанием в крови дофамина выше нормативных значений. Так, среди мужчин Азиатского Севера он составляет 40 против 10 % на европейском Севере ($p = 0,0004$). Помимо высоких уровней дофамина регистрируются также и нулевые его значения, что, напротив, в большей степени выражено среди жителей Европейского Севера. Так, процент лиц с недетектируемыми значениями дофамина среди мужчин Азиатского Севера составляет 5 против 16 % на европейском Севере ($p = 0,03$).

Для мужского населения Азиатского Севера по отношению к европейскому Северу характерны значимо более высокие концентрации дофамина и прогестерона не зависимо от возраста (см. таблицу). Кроме того, в группе мужчин 22–44 лет отмечены более высокие уровни ЛГ при снижении уровней св.Т, а в группе мужчин старше 44 лет – пролактина и эстради-

BIOCHEMISTRY

ола. Регистрируется, что пределы колебаний ЛГ, пролактина, прогестерона, эстрадиола превышают установленные границы норм, а содержание свободных фракций тестостерона выходит за нижнюю границу нормы. Так, частота выявления высоких уровней ЛГ у мужчин в соответствии с возрастом, составила 7 и 28% на европейском Севере и 26 ($p=0,015$) и 28% на азиатском Севере; пролактина – 28 и 15% и 39; 14%; прогестерона – 27; 38% и 89; 78% ($p<0,001$); эстрадиола – 17; 11% и 26; 22%, соответственно. Процент лиц с низкими уровнями св.Т у мужчин Европейского Севера – 12 и 2%, а у мужчин Азиатского Севера – 26 и 21% ($p=0,005$), соответственно возрасту. Относительно общих фракций тестостерона отмечены как низкие, так и высокие его концентрации (12 и 14% и 26 ($p=0,08$) и 22% низких и 23; 11% и 37; 22% высоких концентраций, соответственно, возрасту и территории проживания.

Подобная динамика отмечается также в отношении белка, связывающего половые гормоны (СССГ), уровень которого у представителей Азиатского Севера вдвое превышает показатели у лиц Европейского Севера не зависимо возраста. Кроме того, во всех группах независимо от региона проживания есть доля лиц, у ко-

торых значения СССР превышали норму, однако жителей с выходящими за норму значениями на азиатском Севере практически в три раза больше относительно Европейского Севера. Так, у мужчин азиатской территории 19 и 43% значений превышает референсную границу по отношению к 4 и 13% у населения европейской территории ($p=0,03$ и $0,004$), соответственно возрасту.

У мужчин Европейского Севера на фоне референсных значений дофамина в крови отмечены его положительные корреляционные взаимосвязи с уровнями ЛГ ($r = 0,70$; $p = 0,003$) и ДГЭА-С ($r = 0,76$; $p = 0,01$) в возрасте 22–44 лет и с уровнями свободного тестостерона ($r = 0,45$; $p = 0,04$) и ДГЭА-С ($r = 0,59$; $p = 0,005$) в возрасте старше 44 лет. Напротив, для мужчин Азиатского Севера корреляционных связей между содержанием дофамина и уровнями гормонов систем гипофиз – гонады в данной выборке не показано.

Регрессионный анализ показал прямое положительное влияние содержания дофамина на уровни ЛГ у мужчин Европейского Севера 22-44 лет, в соответствии с формулой (1):

$$\text{ЛГ} = 3,6 + 4,9 * \text{Дофамин} (R^2 = 0,27; p < 0,0035; DW = 1,3).$$

Содержание половых гормонов и дофамина в крови у мужчин Европейского и Азиатского Севера

Показатель, единицы	Европейский Север		Азиатский Север		Уровень значимости, p
	22-44 года,	45-60 лет,	22-44 года,	45-60 лет,	
	$n=57$	$n=64$	$n=31$	$n=29$	
	Me 10%; 90%	Me 10%; 90%	Me 10%; 90%	Me 10%; 90%	
Возраст, годы	34 (24; 43)	53 (46; 59)	33 (24; 43)	53 (48; 60)	
Дофамин, нмоль/л	0,32 (0; 0,699)	0,404 (0,298; 0,573)	0,616 (0,186; 0,853)	0,618 (0,263; 0,997)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,002$
ЛГ, МЕ/л	3,65 (1,55; 7,18)	5 (2,72; 10,95)	6,11 (2,89; 12,26)	5,36 (3,37; 10,08)	$p_{1-3} < 0,001$
ФСГ, МЕ/л	5,96 (3,52; 9,9)	7,27 (3,14; 13,4)	6 (3,4; 46,04)	6,09 (2,78; 16,4)	
Пролактин, нг/мл	10,04 (5,11; 37,7)	7,66 (3,83; 22,91)	11,67 (5,58; 29,09)	9,64 (5,24; 24,04)	$p_{2-4} = 0,044$
Прогестерон, нмоль/л	1,9 (0,8; 7,45)	2 (0,5; 7,24)	4,74 (2,48; 8,73)	4,61 (2,22; 6,42)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} = 0,003$
Тестостерон, нмоль/л	19,65 (10,8; 38,1)	17,12 (11,85; 33,1)	22,15 (1,27; 36,2)	14,32 (1,15; 35,8)	
Тестостерон св., нг/мл	15 (7,4; 33,7)	12,14 (4,1; 16,78)	12,29 (0,58; 18,06)	9,49 (0,4; 17,05)	$p_{1-3} = 0,014$
Эстрадиол, нмоль/л	0,14 (0,09; 0,28)	0,16 (0,11; 0,25)	0,2 (0,1; 0,3)	0,2 (0,1; 0,3)	$p_{2-4} = 0,004$
ДГЭА-С, мкмоль/л	6,4 (4,63; 9,96)	5,02 (2,3; 6,47)	5,88 (2; 10,43)	4,63 (2,04; 9,06)	
Тестостерон/эстрадиол	132,0 (53,03; 356,36)	112,18 (53,97; 233,0)	117,60 (6,20; 97,64)	68,00 (8,60; 188,20)	
СССГ, нмоль/л	36,9 (13,8; 68,3)	53,7 (15,4; 114,0)	82,6 (44,1; 121,4)	99,1 (54,0; 187,5)	$p_{1-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,001$

Примечание. n – число обследуемых. Me – медиана значений; 10%-90% – перцентильный интервал; p – уровень значимости различий; p_{1-3} – достоверные различия между группой мужчин европейского и азиатского Севера в возрасте 22-44 лет; p_{2-4} – достоверные различия между группой мужчин европейского и азиатского Севера в возрасте 45-60 лет.

Обсуждение. Изменения содержания дофамина в крови могут являться причиной отклонений в работе различных звеньев эндокринной системы. Нами показано, что при более высоком содержании дофамина у мужского населения Азиатского Севера по сравнению с жителями Европейского Севера регистрируется более высокое содержание ЛГ, пролактина, прогестерона, эстрадиола и СССГ при снижении уровней свободного тестостерона, что показывает большее напряжение со стороны дофаминергической системы и системы гипоталамус-гипофиз-гонады. У мужчин Европейского Севера при более низких уровнях дофамина в крови выявлены корреляционные и регрессионные связи с показателями системы гипоталамус-гипофиз-гонады, что может свидетельствовать о возможном наличии стимулирующего влияния референсных уровней дофамина на стероидогенез. Следует отметить, что ранние исследования взаимодействия дофамина и гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы касались экспериментальных и клинических исследований. Достоинством работы является изучение возможных механизмов влияния различных уровней дофамина на систему гипоталамус-гипофиз-гонады у практически здоровой популяции мужчин, проживающих на Севере в условиях, отличающихся по степени экстремальности климата.

Полученные данные о значительном проценте лиц с высокими уровнями ЛГ и пролактина на фоне сходного процента лиц с низкими значениями свободных фракций тестостерона у мужчин Азиатского Севера может свидетельствовать либо о преждевременном снижении синтеза андрогенов, либо об активности их использования тканями и, как следствие, компенсаторном усилении гипоталамус-гипофизарной активности. Наличие высокого содержания прогестерона, который является предшественником для синтеза стероидных гормонов, свидетельствует, на наш взгляд, в большей степени, о наличии высоких резервов для синтеза половых гормонов в популяции мужчин Азиатского Севера.

Более высокий уровень пролактина у мужчин Азиатского Севера может быть компенсаторной реакцией на снижение в крови уровней андрогенов. Так, есть данные, что пролактин повышает количество рецепторов к ЛГ [21] и в физиологических концентрациях способствует выработке тестостерона [22]. В то же время, повышенный уровень пролактина, который встречается у части обследованных лиц, вызывает угнетение тестикулярного андрогенопоэза [23, 24]. Изучение проблемы соотношения уровней пролактина и периферических половых гормонов у разных групп населения Арктики представляет отдельный интерес в рамках экологической физиологии и превентивной медицины.

Повышение эстрадиола у мужского населения Севера, особенно у жителей Азиатского Севера, может быть связано с усилением ароматизации тестостерона в эстрадиол при более высоких уровнях дофамина [25] и вовлечением эстрадиола в механизмы поддержания активности щитовидной железы [26].

Отличительной чертой содержания СССГ является более высокий его уровень у представителей Азиатского Севера относительно населения Европейского

Севера, что может объясняться способностью тиреоидных гормонов, активность которых на азиатской территории повышена [27], стимулировать продукцию СССГ печенью, снижая при этом эффективность действия половых стероидов [28]. Повышенные концентрации СССГ могут приводить к снижению биодоступности эстрадиола, что повышает риск переломов бедренной кости и тел позвонков [29, 30], а также сообщается об ассоциированном повышении риска развития сердечно-сосудистых заболеваний у мужчин [18]. Снижение уровня свободного тестостерона также может быть связано с повышением уровня секс-стероидсвязывающего глобулина [31]. Однако, нельзя не отметить тот факт, что более высокое содержание СССГ у населения Азиатского Севера может также являться компенсаторной реакцией, направленной на сохранение резерва половых гормонов в экстремальных условиях среды. Данный показатель может служить как критерием адаптационных, так и дизадаптационных реакций у населения северных территорий и основой для разработки превентивных мероприятий, направленных на укрепление репродуктивного здоровья населения.

Заключение. Новым и актуальным фактом является регистрация более высоких уровней дофамина, ЛГ, прогестерона, пролактина, эстрадиола, СССГ при снижении уровней свободных фракций тестостерона у жителей Азиатского Севера по сравнению с мужчинами Европейского Севера. Референсные уровни дофамина у мужчин Европейского Севера сочетаются со стимулирующим эффектом дофамина на уровни ЛГ, что может способствовать усилению стероидогенеза половых гормонов. Более высокие уровни дофамина у мужчин Азиатского Севера сочетаются с увеличением уровней эстрадиола, что может быть связано с влиянием дофамина на ароматизацию тестостерона. Следовательно, отдельный регион, имеющий экологические различия, характеризуется наличием особенностей компенсаторно-приспособительных реакций со стороны дофаминергической системы и системы гипоталамус-гипофиз-гонады. Выявленные особенности могут помочь в проведении превентивных мероприятий, направленных на сохранение мужского репродуктивного потенциала жителей Арктических территорий.

ЛИТЕРАТУРА (pp. 1-18, 21-23, 25, 26, 28-31
см. REFERENCES)

19. Типисова Е.В., Горенко И.Н., Попкова В.А., Попов А.И., Андронов С.В. Соотношение дофамина, половых гормонов, антиспермальных антител, секс-стероид-связывающего глобулина, цАМФ у коренного и местного мужского населения арктической зоны РФ. *Вестник Уральской медицинской академической науки*. 2018; 15(2): 218-28. DOI: 10.22138/2500-0918-2018-15-2-218-228.
20. Горенко И.Н. Частота регистрации повышенных уровней дофамина и взаимосвязи с половыми гормонами у мужчин Европейского Севера. *Вестник Северного (Арктического) федерального университета. Серия: Медико-биологические науки*. 2014; 2: 21-9.
24. Логинов П.В., Николаев А.А., Тёплый Д.Л. Эндокринные изменения у мужчин, подверженных воздействию неблагоприятных факторов. *Естественные науки*. 2015; 4 (53): 83-9.

27. Горенко И.Н., Типисова Е.В., Попкова В.А., Елфимова А.Э. Отношение гормонов гипофизарно-тиреоидной системы, дофамин и цАМФ у жителей Европейского и Азиатского севера. *Журнал медико-биологических исследований*. 2019; 7(2): 140-50. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.140.

REFERENCES

1. Sengupta P., Borges E.J., Dutta S., Krajewska-Kulak E. Decline in sperm count in European men during the past 50 years. *Hum. Exp. Toxicol.* 2018; 37(3): 247-55. DOI: 10.1177/0960327117703690.
2. Adewoyin M., Ibrahim M., Roszaman R., Isa M.L.M., Alewi N.A.M., Rafa A.A.A. et al. Male Infertility: The effect of natural antioxidants and phytochemicals on seminal oxidative stress. *Diseases*. 2017; 5(1): 9. DOI: 10.3390/diseases5010009.
3. Weihe P., Debes F., Halling J., Petersen M.S., Muckle G., Odland J.Q. et al. Health effects associated with measured levels of contaminants in the Arctic. *Int. J. Circumpolar. Health*. 2016; 75: 33805. DOI: 10.3402/ijch.v75.33805.
4. Osadchuk L., Shantanova L., Troev I., Kleshchev M., Osadchuk A. Regional and ethnic differences in semen quality and reproductive hormones in Russia: A Siberian population-based cohort study of young men. *Andrology*. 2021; 9: 1512-25. DOI: 10.1111/andr.13024.
5. Osadchuk L., Tipisova E., Kleshchev M., Gorenko I., Osadchuk A. Study of semen quality, reproductive hormone levels, and lipid levels in men from Arkhangelsk, a city in North of European Russia. *Am. J. Mens. Health*. 2020; 14(4): 1557988320939714. DOI: 10.1177/1557988320939714.
6. Moraes M.M., Bruzzi R.S., Martins Y.A.T., Mendes T.T., Maluf C.B., Ladeira R.V.P. et al. Hormonal, autonomic cardiac and mood states changes during an Antarctic expedition: From ship travel to camping in Snow Island. *Physiol Behav*. 2020; 224: 113069. DOI: 10.1016/j.physbeh.2020.113069.
7. Moiseyenko Y.V., Sukhorukov V.I., Pyshnov, G.Y., Mankovska I.M., Rozova K.V., Miroshnychenko O.A. et al. Antarctica challenges the new horizons in predictive, preventive, personalized medicine: preliminary results and attractive hypotheses for multi-disciplinary prospective studies in the Ukrainian "Akademik Vernadsky" station. *EPMA Journal*. 2016; 7: 11. DOI: 10.1186/s13167-016-0060-8.
8. Tsubulnikov S., Maslov L., Voronkov N., Oeltgen P. Thyroid hormones and the mechanisms of adaptation to cold. *Hormones*. 2020; 19: 329-39. DOI: 10.1007/s42000-020-00200-2.
9. Maslov L.N., Vychuzhanova E.A. The role of the sympathoadrenal system in adaptation to cold. *Neurosci. Behav. Physiol*. 2016; 46(5): 589-600. DOI: 10.1007/s11055-016-0283-0.
10. Hervet T., Teresin'ski G., Hejna P., Descloux E., Grouzmann E., Palmiere C. Catecholamines and their O-methylated metabolites in vitreous humor in hypothermia cases. *Forensic. Sci. Med. Pathol*. 2016; 12: 163-9. DOI: 10.1007/s12024-016-9764-2.
11. Xing L., McDonald H., Da Fonte D.F., Gutierrez-Villagomez J.M., Trudeau V.L. Dopamine D1 receptor activation regulates the expression of the estrogen synthesis gene aromatase B in radial glial cells. *Front Neurosci*. 2015; 9: 310. DOI: 10.3389/fnins.2015.00310.
12. Yuxin L., Chen L., Xiaoxia L., Yue L., Junjie L., Youzhu L. et al. Research progress on the relationship between obesity-inflammation-aromatase axis and male infertility. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2021; 6612796. DOI: 10.1155/2021/6612796.
13. Damián J., Bausero M., Bielli A. Acute stress, hypothalamic-hypophyseal-gonadal axis and testicular function – a review. *Annals of Animal Science*. 2015; 15(1): 31-50. DOI: 10.2478/aoas-2014-0084.
14. Gragnoli C., Reeves G., Reazer J., Postolache T.T. Dopamine-prolactin pathway potentially contributes to the schizophrenia and type 2 diabetes comorbidity. *Transl Psychiatry*. 2016; 6: e785. DOI: 1038/tp.2016.50.
15. Shin S.H., Song G.H., Ross G.M. Regulation of prolactin secretion: Dopamine is the prolactin release inhibiting factor (PIF), but also plays a role as a releasing factor (PRF). *Korean Journal of Biological Sciences*. 1999; 3(2): 103-13. DOI: 10.1080/12265071.1999.9647472.
16. Ciechanowska M., Apot M., Paruszevska E., Radawiec W., Przekop F. The influence of dopaminergic system inhibition on biosynthesis of gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) and GnRH receptor in anoestrous sheep; hierarchical role of kisspeptin and RFamide-related peptide-3 (RFPR-3). *Reprod. Fertil. Dev*. 2018; 30(4): 672-80. DOI: 10.1071/RD16309.
17. Li J., Hou W., Lin S., Wang L., Pan C., Wu F. et al. Polydopamine Nanoparticle-Mediated Dopaminergic Immunoregulation in Colitis. *Adv Sci (Weinh)*. 2022; 9(1): e2104006. DOI: 10.1002/advs.202104006.
18. Gyawali P., Martin S., Heilbronn L., Vincent A.D., Jenkins A.J., Januszewski A.S. et al. Higher serum sex hormone-binding globulin (SHBG) levels are associated with incident cardiovascular disease (CVD) in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 104(12): 6301-15. DOI: 10.1210/je.2019-01317.
19. Tipisova E.V., Gorenko I.N., Popkova V.A., Popov A.I., Andronov S.V. The correlation of dopamine, sex hormones, antisperm antibodies, sex hormone binding globuline, cAMP in aboriginal and local male population of the Arctic Zone of the RF. *Vestnik Ural'skoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*. 2018; 15(2): 218-28. (in Russian)
20. Gorenko I.N. Frequency of elevated dopamine levels and its relationship with sex hormones in men from the European North. *Vestnik Severnogo (Arkticheskogo) Federal'nogo Universiteta. Seriya "Meditsinskie i biologicheskie nauki"*. 2014; 2: 21-9. (in Russian)
21. Raut S., Deshpande S., Balasnor N.H. Unveiling the role of prolactin and its receptor in male reproduction. *Horm. Metab. Res*. 2019; 51(4): 215-9. DOI: 10.1055/a-0859-1144.
22. O'Hara L., Curley M., Tedim Ferreira M., Cruickshanks L., Milne L., Smith L.B. Pituitary androgen receptor signalling regulates prolactin but not gonadotrophins in the male mouse. *PLoS One*. 2015; 10(3): e0121657. DOI: 10.1371/journal.pone.0121657.
23. Fiala L., Lenz J., Sajdlova R. Effect of increased prolactin and psychosocial stress on erectile function. *Andrologia*. 2021; e14009. DOI: 10.1111/and.14009.
24. Loginov P.V., Nikolaev A.A., Teply D.L. Endocrine changes in men exposed to the influence of adverse factors. *Estestvennye nauki*. 2015; 4 (53): 83-9. (in Russian)
25. Xing L., Esau C., Trudeau V.L. Direct regulation of aromatase b expression by 17 β -estradiol and dopamine D1 receptor agonist in adult radial glial cells. *Front Neurosci*. 2015; 9: 504. DOI: 10.3389/fnins.2015.00504.
26. Kordi F, Khazali H. The effect of ghrelin and estradiol on mean concentration of thyroid hormones. *Int. J. Endocrinol. Metab*. 2015; 13(1): e17988. DOI:10.5812/ijem.17988.
27. 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 and Asian North of Russia. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy*. 2019; 7(2): 140-50. DOI: 10.17238/issn2542-1298.2019.7.2.140. (in Russian)
28. Simó R., Sáez-López C., Barbosa-Desongles A., Hernández C., Selva D.M. Novel insights in SHBG regulation and clinical implications. *Trends. Endocrinol. Metab*. 2015; 26(7): 376-83. DOI: 10.1016/j.tem.2015.05.001.
29. Antonio L., Wu F.C., O'Neill T.W., Pye S.R., Ahern T.B., Laurent M.R. et al. Low free testosterone is associated with hypogonadal signs and symptoms in men with normal total testosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2016; 101(7): 2647-57. DOI: 10.1210/jc.2015-4106.
30. Tsang G., Insel M.B., Weis J.M., Morgan M.A., Gough M.S., Frasier L.M. et al. Bioavailable estradiol concentrations are elevated and predict mortality in septic patients: a prospective cohort study. *Crit. Care*. 2016; 20(1): 335. DOI: 10.1186/s13054-016-1525-9.
31. Winters S.J. SHBG and total testosterone levels in men with adult onset hypogonadism: what are we overlooking? *Clin. Diabetes Endocrinol*. 2020; 6(17). DOI: 10.1186/s40842-020-00106-3.