УДК [612.621.31:612.663-055.2](571.121)(045) DOI: 10.15372/SSMJ20200311

Содержание половых гормонов у жительниц Ямало-Ненецкого автономного округа с различным статусом фертильности

А.Э. Елфимова

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лавёрова УрО РАН
163000, г. Архангельск, наб. Северной Двины, 23

Резюме

Суровые климатические условия неблагоприятно влияют на репродуктивную функцию человека. Есть сведения о более раннем старении эндокринной системы у жителей северных территорий, однако данных о содержании андрогенов и эстрогенов у северянок в постменопаузе недостаточно. Это определило цель работы – изучить особенности содержания половых гормонов у фертильных и постменопаузальных жительниц Арктической зоны РФ. **Материал и методы.** В период увеличения продолжительности светового дня обследовано 60 жительниц Ямало-Ненецкого АО, находящихся в репродуктивном (n = 33) и постменопаузальном периоде (n = 27). Методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови определяли содержание лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов, прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, дигидротестостерона, андростендиона, общих и свободных фракций тестостерона, эстрадиола, эстрона, секс-стероидсвязывающего глобулина с использованием наборов фирм ООО «Хема-Медика» (Россия), «Алкорбио» (Россия), DRG (Германия). **Результаты.** Отмечены высокие медианные значения концентрации прогестерона (2,41 нмоль/л) и дигидротестостерона (191,02 пг/мл) в постменопаузе, а также секс-стероидсвязывающего глобулина как у фертильных (170,66 нмоль/л), так и у постменопаузальных (154,84 нмоль/л) женщин. При этом уровень свободного тестостерона несколько снижен, особенно у женщин в постменопаузе (0,50 пг/мл). **Заключение.** Выявленные особенности гормонального профиля женщин, проживающих в условиях высоких широт, могут являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных метаболических нарушений.

Ключевые слова: половые гормоны, андростендион, дигидротестостерон, эстрон, секс-стероидсвязывающий глобулин, женщины, репродуктивный возраст, постменопауза, Север.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Автор выражает благодарность сотрудникам ГКУ ЯНАО «Научный центр изучения Арктики» (г. Надым) в лице д.м.н. А.А. Лобанова, к.м.н. А.И. Попова, к.м.н. С.В. Андронова, Р.А. Кочкина за оказанную помощь в сборе биологического материала на территории Ямало-Ненецкого АО и сотрудникам лаборатории эндокринологии имени проф. А.В. Ткачева. Работа выполнена в соответствии с планом фундаментальных научно-исследовательских работ ФГБУН ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лавёрова РАН по теме «Выяснение модулирующего влияния содержания катехоламинов в крови на гормональный профиль у человека и гидробионтов Европейского Севера» (номер гос. регистрации АААА-А19-119120990060-0).

Автор для переписки: Елфимова А.Э., e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Для цитирования: Елфимова А.Э. Содержание половых гормонов у жительниц Ямало-Ненецкого автономного округа с различным статусом фертильности. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2020; 40 (3): 75–80. doi: 10.15372/SSMJ20200311

Sex hormones in female residents of Yamal-Nenets autonomous district depending on the fertility status

A.E. Elfimova

N. Laverov Federal Center for Integrated Arctic Research of UrB RAS
163000, Arkhangelsk, Severnoy Dviny embankment, 23

Abstract

Severe climatic conditions adversely affect the human reproductive function; there is evidence of earlier aging of the endocrine system in residents of the northern territories. However, there is insufficient data on the content of androgens and estrogens in postmenopausal women of the North. This determined the **aim** of the work - to study the characteristics of the content of sex hormones in fertile and postmenopausal women in the Arctic zone of the Russian Federation. **Material and methods.** In the period of increasing daylight hours, there were examined 60 residents of the Yamal-Nenets Autonomous District of the reproductive (n = 33) and postmenopausal (n = 27) periods. The serum luteinizing, follicle-stimulating hormones, progesterone, dehydroepiandrosterone sulfate, dihydrotestosterone, androstenedione, total and free fractions of testosterone, estrogen, estrone, sex-hormone-binding globulin were determined by immunoassay analysis using sets of «Khema-Medica» (Russia), Alkor-Bio (Russia), DRG (Germany). The research results were statistically processed using application software package STATISTIC 10.0. **Results.** There were shown high median values of progesterone (2.41 nmol/L) and dihydrotestosterone (191.02 pg/ml) in postmenopausal women, as well as increased concentrations of sex-hormone-binding globulin in both fertile (170.66 nmol/L) and postmenopausal (154.84 nmol/L) women. At the same time, free testosterone levels are slightly reduced, especially in postmenopausal women (0.50 pg/ml). **Conclusion.** The revealed features of the hormonal profile of women living in high latitudes may be an unfavorable factor for the development of various metabolic disorders.

Key words: sex hormones, androstenedione, dihydrotestosterone, estrone, sex hormone-binding globulin, women, reproductive age, postmenopause, North.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The author is 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 Okrug and to the staff of the endocrinology laboratory named after prof. A.V. Tkachev. The reported study was funded by the FCIARctic according to the research project: «Elucidation of the modulating effect of the catecholamine levels on the hormonal profile in humans and aquatic organisms of the European North» (AAAA-A19-119120990060-0).

Correspondence author: Elfimova A.E., e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Citation: Elfimova A.E. Sex hormones in female residents of Yamal-Nenets autonomous district depending on the fertility status. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal.* 2020; 40 (3): 75–80. [In Russian]. doi: 10.15372/SSMJ20200311

Введение

Одной из актуальных проблем в возрастной физиологии остается изучение механизмов компенсаторно-приспособительных реакций в период «выключения» эндокринной функции гонад из общей системы нейроэндокринной регуляции в женском организме. С наступлением менопаузы физиологически меняется уровень половых гормонов. Известно, что состояние эндокринной системы на Севере отличается значительной степенью нестабильности за счет воздействия на организм неблагоприятных факторов высоких широт. У жителей северных территорий показано напряжение гипоталамо-гипофизарно-гонадной оси, а также более раннее старение эндокринной системы [1, 2]. Как правило, при оценке эндокринного обеспечения репродуктивной функции у жительниц Севера исследовались общепринятые показатели: содержание фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола, тестостерона, пролактина и прогестерона. Однако известно, что главным эстрогеном постменопаузального периода является эстрон, который образуется из андростендиона, секретирующегося большей частью в строме яичников и коре надпочечников. Неоднозначные данные представлены в научных исследованиях и об изменении уровня андрогенов в период физиологической перименопаузы, а также возрастает интерес к изучению дефицита тестостерона как в репродуктивном, так и в постменопаузальном периоде [3, 4]. В связи с этим представляет интерес изучить особенности содержания половых гормонов у жительниц Арктической зоны РФ в репродуктивном и в постменопаузальном периодах.

Материал и методы

Обследовано 60 женщин, родившихся и постоянно проживающих на территории Ямало-Ненецкого автономного округа (ЯНАО) (г. Надым Надымского района (65°32′ с.ш.), с. Се-Яха Ямальского района (70°10′ с.ш.), пос. Тазовский Тазовского района (67°27′ с.ш.)) в возрасте от 23 до 75 лет: 33 женщины репродуктивного возрас-

та и 27 женщин в постменопаузе. Обследования проводились в период увеличения продолжительности светового дня с добровольного согласия участников и в соответствии с документом «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве субъекта исследования» (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. с изменениями и дополнениями 2013 г.). Все испытуемые на момент обследования не имели эндокринной патологии и гинекологических заболеваний. В исследование не включались лица, принимающие гормональные контрацептивы, а также беременные и кормящие женщины.

Забор крови проводили натощак в утренние часы из локтевой вены. Кровь центрифугировали в течение 15–20 мин при 1500 об/мин. Собранную сыворотку расфасовывали и хранили в замороженном состоянии до момента проведения анализа. Методом иммуноферментного анализа на планшетном автоанализаторе ELISYS Uno (HumanGmbH, Германия) в сыворотке крови определяли содержание лютеинизирующего (ЛГ), фолликулостимулирующего гормонов (ФСГ), прогестерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), дигидротестостерона (ДГТ), андростендиона, общих и свободных фракций тестостерона, эстрадиола, эстрона, секс-стероидсвязывающего глобулина (СССГ) с использованием наборов фирм ООО «Хема-Медика» (Россия), «Алкорбио» (Россия), DRG (Германия). За норму принимались предлагаемые нормативы для коммерческих тест-наборов.

Нормальность распределения признаков проверяли с помощью критерия Шапиро – Уилка. В связи с выявленной частичной асимметрией рядов распределения использовали методы непараметрической статистики. Проведена оценка медиан (Me), процентильных интервалов изучаемых показателей в группах обследуемых (10 %; 90 %), сравнение групп с использованием U-критерия Манна – Уитни, исследование взаимосвязей признаков с применением рангового коэффициента корреляции Спирмена. Пороговое значение уровня значимости принято равным 0,05.

Результаты и их обсуждение

Анализ данных показал (таблица), что у женщин в постменопаузе по сравнению с фертильными происходит закономерное повышение содержания ЛГ и ФСГ (соответственно в 3 и 5,6 раза). При этом значимо снижается концентрация практически всех стероидных гормонов. Так, уровень прогестерона становится меньше в 2,7 раза, тестостерона – в 1,3 раза, свободного тестостерона – в 1,5 раза, ДГЭА-С – в 1,6 раза, андростендиона – в 1,2 раза, эстрадиола – в 2 раза. Также отмечена тенденция к снижению содержания эстрона. Такие результаты в целом соответствуют возрастным изменениям секреции половых гормонов в рамках концепции здорового старения [5]. Однако нами отмечено увеличение концентрации СССГ у обследованных женщин в обоих физиологических периодах, а также высокий уровень прогестерона и ДГТ в постменопаузе, медианные значения которых превышают верхние референтные границы для данного периода.

Известно, что с возрастом уменьшается плотность андрогеновых рецепторов в тканях-мишенях на фоне одновременного увеличения содержания СССГ, что приводит к уменьшению фракции свободного (биодоступного) тестостерона и развитию дефицита тестостерона в период постменопаузы. Отмечено, что дефицит андрогенов у женщин характеризуется плохим самочувствием, депрессией, снижением мышечной массы и длительной беспричинной усталостью, часто сопряжен с уменьшением содержания общего и свободного тестостерона при нормальном уровне эстрогенов [4]. Кроме того, показано, что женщины с низкой концентрацией андрогенов имели более высокую сердечно-сосудистую заболеваемость [6].

На наш взгляд, уровень свободного тестостерона у жительниц ЯНАО, особенно в постменопаузальном периоде, несколько снижен, что в сочетании с высоким содержанием СССГ и ДГТ неблагоприятно для женского здоровья. ДГТ образуется непосредственно из тестостерона в органах-мишенях и является его более активным периферическим метаболитом. Есть сведения, что увеличение концентрации ДГТ в крови у женщин в постменопаузе способствует возрастанию содержания в крови глюкозы и гликолизированного гемоглобина, особенно у больных сахарным диабетом 2 типа [7]; также показано, что клинически значимо высокий уровень ДГТ сопровождается гиперинсулинемией без изменения числа, размеров и площади β-клеток поджелудочной железы у взрослых женщин [8].

Выявленное нами уменьшение концентрации тестостерона у женщин ЯНАО согласуется с данными Л.М. Полякова с соавт., которые изучали эндокринные показатели у представительниц коренного и пришлого населения, проживающих в районных поселках Ямало-Ненецкого автономного округа [9].

Многочисленные экспериментальные и клинические данные свидетельствуют о многообразии действия прогестерона и его аналогов на клетки головного мозга. Известно о положитель-

Таблица. *Содержание половых гормонов у женщин Ямало-Ненецкого автономного округа с различным статусом фертильности*

Table. *The content of sex hormones in women of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug with different fertility status*

Содержание гормона	Норма	Фертильные женщины, *n* = 33	Женщины в постменопаузе, *n* = 27	*p*
Возраст, лет		37 (28; 47)	58 (50; 68)	< 0,001
ЛГ, МЕ/л	ф.ф. 2–9,5; л.ф. 0,5–17; ПМ 5–57	7,13 (3,15;25,07)	21,09 (12,36; 31,08)	< 0,001
ФСГ, МЕ/л	ф.ф. 3м12; л.ф. 2м12; ПМ 10–150	8,18 (3,45; 44,57)	45,83 (40,31; 78,93)	< 0,001
Прогестерон, нмоль/л	ф.ф. 0,6–4,6; л.ф. 7,5–80; ПМ < 2,3	6,41 (2,93; 53,23)	2,41 (0,00; 6,63)	< 0,001
ДГЭА-С, мкмоль/л	19–39 лет 2,16–10,53; ПМ 0,27–6,75	3,76 (2,24; 6,82)	2,33 (1,30; 6,04)	0,001
Дигидротестостерон, пг/мл	РП 24–368; ПМ 10–181	243,92 (97,5; 405,17)	191,02 (95,71; 345,50)	0,126
Андростендион, нмоль/л	18–53 лет 2,62–13,58; 54–82 лет 1,22–8,69	7,96 (5,48; 13,52)	6,61 (3,43; 9,92)	0,048
Тестостерон, нмоль/л	0,5–4,3	2,02 (1,26; 3,42)	1,54 (0,42; 3,17)	0,012
Тестостерон свободный, пг/мл	19–55 лет 0–2,85; > 55 лет 0–1,56	0,75 (0,33; 0,99)	0,50 (0,14; 0,79)	0,048
СССГ, нмоль/л	15–120	170,66 (102,45; 388,79)	154,84 (42,64; 230,27)	0,354
Эстрадиол, нмоль/л	ф.ф. 0,1–0,64; с.ц. 0,19–1,7; л.ф. 0,14–0,63; ПМ 0,07–0,23	0,40 (0,20; 0,80)	0,20 (0,10; 0,32)	< 0,001
Эстрон, пмоль/л	119,93–571,39	381,49 (240,76; 699,3)	288,55 (113,51; 680,09)	0,063

Примечание. ф.ф. – фолликулиновая фаза; с.ц. – середина цикла; л.ф. – лютеиновая фаза; РП – репродуктивный период; ПМ – постменопауза.

ном влиянии прогестерона на когнитивные функции, анксиолитическом и седативном эффекте на ЦНС, кроме того, он обеспечивает защиту эндометрия [10, 11]. В литературе чаще встречаются работы о негативном влиянии дефицита прогестерона на женское здоровье. Тем не менее в исследовании A. Matsuoka et al. [12] показано, что уровень прогестерона в сыворотке крови был значительно повышен у женщин в постменопаузе с опухолями слизистой оболочки яичников. Авторы заключают, что у этих женщин содержание прогестерона в сыворотке может представлять собой биомаркер для предоперационного прогнозирования гистологии опухоли, что может помочь при планировании лечения. Возможно, отмеченное нами повышение концентрации прогестерона у женщин в постменопаузе также является фактором риска.

Корреляционные модели показывают (рисунок), что у женщин фертильного возраста системообразующим фактором с наибольшим количеством связей является содержание ДГТ, кроме того, уровни гипофизарных гормонов отрицательно коррелируют с концентрацией прогестерона и ДГТ. У женщин постменопаузального периода ведущая роль в корреляционных связях переходит к андростендиону – основному андрогену женщин в постменопаузе. Исчезают связи гипофизарных гормонов с периферическими, возрастает роль прогестерона, содержание которого положительно коррелирует с уровнем ДГЭА-С, ДГТ, андростендиона и свободного тестостерона.

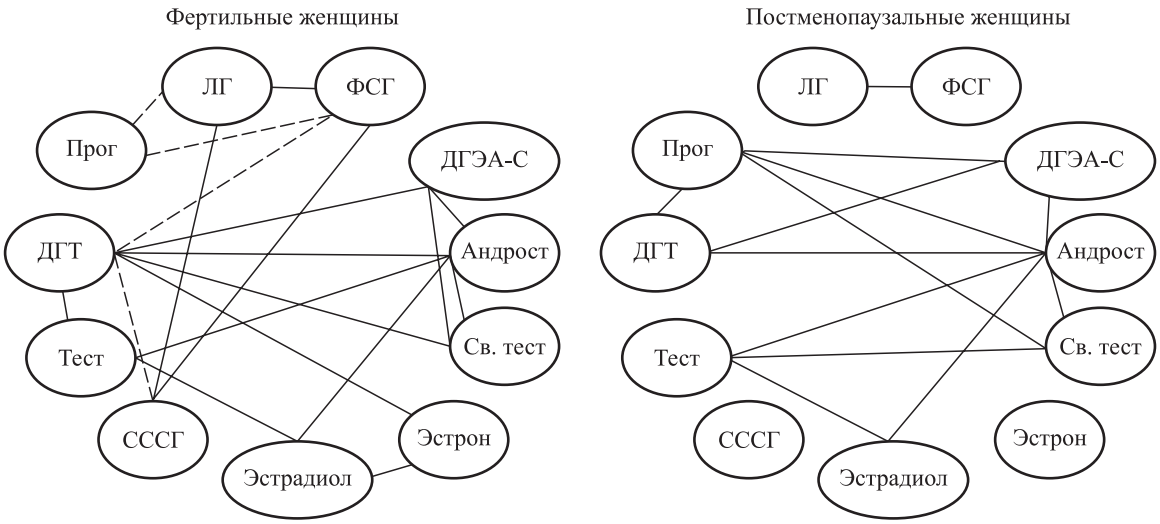

Рис. *Корреляционные взаимосвязи между содержанием гормонов у фертильных и постменопаузальных женщин Ямало-Ненецкого АО (r = 0,3–0,8; p < 0,05). Прог – прогестерон, Тест – тестостерон, Св. тест – свободный тестостерон, Андрост – андростендион; прямая линия – прямая связь, пунктирная линия – обратная связь*

Fig. *Correlation relationships between hormone levels in fertile and postmenopausal women of the Yamalo-Nenets Autonomous Okrug (r = 0.3–0.8; p < 0.05)*

Заключение

Таким образом, особенностями содержания половых гормонов у обследованных жительниц ЯНАО явились высокий уровень прогестерона и дигидротестостерона в постменопаузе, а также секс-стероидсвязывающего глобулина в обоих физиологических периодах, что на фоне снижения содержания свободного тестостерона может являться неблагоприятным фактором, способствующим развитию различных метаболических нарушений.

Список литературы / References

1. Губкина З.Д. Физическое, половое развитие и функции эндокринной системы у жительниц заполярных районов Архангельской области. Автореф. дис. … докт. мед. наук. Архангельск, 2007.

Gubkina Z.D. Physical, sexual development and functions of the endocrine system in women of the Polar territories of the Arkhangelsk region. Abstract of thesis. … doct. med. sci. Arkhangelsk, 2007. [In Russian].

2. Суханов С.Г. Влияние факторов Крайнего Севера на женскую репродуктивную функцию. *Журн. мед.-биол. исследования.* 2013; (4): 70–76.

Sukhanov S.G. Influence of circumpolar factors on the female reproductive system. *Zhurnal mediko-biologicheskikh issledovaniy = Journal of Medical and Biological Research.* 2013; (4): 70–76. [In Russian]

3. Ярман С.А. Современные представления о гормональных изменениях в организме женщины при физиологическом течении перименопаузального периода. *Журн. акушерства и жен. болезней.* 2008; 57 (1): 116–123.

Yarman S.A. Contemporary Concepts about Hormonal Changes in the Organism of Woman with the Physiological and Pathologic Course of the Perimenopausal Period. *Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezni = Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2008; 57 (1): 116–123. [In Russian].

4. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А., Тишова Ю.А., Ворслов Л.О. Роль тестостерона в женском организме. Общая и возрастная эндокринология тестостерона у женщин. *Доктор.Ру.* 2015; (14): 59–64.

Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A., Tishova Yu.A., Vorslov L.O. Testosterone Functions in Women. General and Age-Specific Endocrine Functions of Testosterone in Women. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2015; (14): 59–64. [In Russian].

5. Fiacco S., Walther A., Ehlert U. Steroid secretion in healthy aging. *Psychoneuroendocrinology*. 2019; 105: 64–78. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.035

6. Khatibi A., Agardh C.-D., Shakir Y.A., Nerbrand C., Nyberg P., Lidfeldt J., Samsioe G. Could androgen protect middle aged women from cardiovascular events. A population-based study of Swedish women. The Women's Healh in the Lund Area (WHILA) study. *Climacteric.* 2007; 10 (5): 386–392. doi: 10.1080/13697130701377265

7. Бутова Т.С., Журавлева Л.В. Изменения показателей углеводного обмена под влиянием дигидротестостерона у женщин с артериальной гипертензией и сахарным диабетом в постменопаузе. *Евраз. кардиол. журн.* 2016; (3): 82.

Butova T.S., Zhuravleva L.V. Changes in carbohydrate metabolism under the influence of dihydrotestosterone in women with arterial hypertension and diabetes in postmenopausal women. *Yevraziyskiy kardiologicheskiy zhurnal = Eurasian Heart Journal*. 2016; (3): 82. [In Russian].

8. Mishra J.S., More A.S., Kumar S. Elevated androgen levels induce hyperinsulinemia through increase in Ins1 transcription in pancreatic beta cells in female rats. *Biol. Reprod.* 2018; 98 (4): 520–531. doi: 10.1093/biolre/ioy017

9. Поляков Л.М., Розуменко А.А., Русских Г.С., Биушкина Н.Г., Потеряева О.Н., Гольцова Т.В., Чуркина Т.В., Осипова Л.П. Эндокринный статус у женщин – представительниц коренного и пришлого населения Ямало-Ненецкого автономного округа. *Сиб. науч. мед. журн.* 2016; 36 (3): 109–113.

Polyakov L.M., Rozumenko A.A., Russkikh G.S., Biushkina N.G., Poteryaeva O.N., Goltzova T.V., Churkina T.V., Osipova L.P. Endocrine status of women – representatives of indigenous and alien population of Yamal-Nenets autonomous okrug. *Sibirskiy nauchnyy meditsinskiy zhurnal = Siberian Scientific Medical Journal*. 2016; 36 (3): 109–113. [In Russian].

10. Иловайская И.А., Михайлова Д.С., Зекцер В.Ю. Влияние прогестерона и его аналогов на функциональное состояние центральной нервной системы. *Доктор.Ру.* 2016; (7): 73–77.

Ilovayskaya I.A., Mikhaylova D.S., Zektser V.Yu. Effects of Progesterone and its Analogs on the Functional Status of the Central Nervous System. *Doktor.Ru = Doctor.Ru.* 2016; (7): 73–77. [In Russian].

11. Regidor P.A. Progesterone in peri- and postmenopause: A review. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2014; 74 (11): 995–1002. doi: 10.1055/s-0034-1383297

12. Matsuoka A., Tate S., Nishikimi K., Ishikawa H., Shozu M. Elevated serum progesterone levels in postmenopausal women with mucinous ovarian tumors. *Menopause*. 2016; 23 (5): 544–549. doi: 10.1097/GME.0000000000000587

Сведения об авторе:

Александра Эдуардовна Елфимова, к.б.н., ORCID: 0000-0003-2519-1600,
e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Information about the author:

Alexandra E. Elfimova, candidate of biological sciences, ORCID: 0000-0003-2519-1600,
e-mail: a.elfimova86@mail.ru

Поступила в редакцию	*04.12.19*	*Received*	*04.12.19*
После доработки	*12.03.2020*	*Revision received*	*12.03.2020*
Принята к публикации	*27.04.2020*	*Accepted*	*27.04.2020*