Soc. 2006. Vol. 2006. P. 224-7. doi: 10.1109/IEMBS.2006.260267
14. Gender differences in thermoregulation / H. Kaciuba-Uscilko, J. Grucza // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care. 2001. Vol. 4 (6). P. 533-6. doi: 10.1097/00075197-200111000-00012
15. Human Physiology the Basis of Medicine / G. Pocock, C.D. Richards. Oxford: Oxford University Press, 2006. 656 p.
16. Infrared thermal imaging in medicine / E.F.J. Ring, K. Ammer // Physiol Meas. 2012. Vol. 33. P. R33-46. doi: 10.1088/0967-3334/33/3/R33.
17. Jessen C. Temperature Regulation in Humans and Other Mammals. Berlin: Springer-Verlag, 2001. 194 p. https://doi.org/10.1007/978-3-642-59461-8
18. Metabolic determinants of Alzheimer's disease: A focus on thermoregulation / M. Tournissac [et al] // Ageing Research Reviews. 2021. Vol. 72. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101462
19. Metabolic response to cold air in men and women in relation to total body fat content / E.R. Buskirk, R.H. Thompson, G.D. Whedon // J. Appl. Physiol. 1963. Vol. 18. P. 603-612.
20. Modeling Thermal Infrared Imaging Data for Differential Diagnosis / E. Ismail, A. Merla // Application of Infrared to Biomedical Sciences. Series in BioEngineering. Singapore: Springer, 2017. P. 477-515. https://doi.org/10.1007/978-981-10-3147-2_27
21. Normal Body Temperature: A Systematic Review // I.I. Geneva, B. Cuzzo, T. Fazili, W. Javaid // Open Forum Infectious Diseases. 2019. Vol. 6 (4). P. 1-7. DOI: 10.1093/ofid/ofz032
22. Relationship between thermoregulatory parameters and DEXA-estimated regional fat / E.L. Glickman-Weiss, C.M. Hearon, A.G. Nelson, J. Kime // Wilderness and Environmental Medicine. 1996. Vol. 1. P. 19-27 DOI:https://doi.org/10.1580/1080-6032(1996)007[0019:RBTPAD]2.3.CO;2
23. Review on modeling heat transfer and thermoregulatory responses in human body / M. Fu, W. Weng, W. Chen, N. Luo // J. Therm. Biol. 2016. Vol. 62 (Pt B). P. 189-200. DOI: 10.1016/j.jtherbio.2016.06.018
24. The comparison of surface body temperature distribution between men and women by means of thermovision / A. Dębiec-Bąk, A. Skrzek // Inz. Biomed. 2012. Vol. 18 (1). P. 25-29.
25. The skin's role in human thermoregulation and comfort / E. Arens, H. Zhang // Thermal and Moisture Transport in Fibrous Materials. Cambridge: Woodhead Publishing Ltd, 2006. P. 560-602.
26. Thermal symmetry of the upper and lower extremities in healthy subjects / R. Vardasca, E.F.J. Ring, P. Plassmann, C.D. Jones // Thermol. Int. 2012. Vol. 22 (2). P. 53-60.
27. Towards thermal comfort prediction for the older population: a review of aging effect on the human body / D.T. Novieto, Y. Zhang // Proceedings of IESD PhD Conference. Leicester: De Montfort University, 2010. P. 35-48.
28. Young A.J. Homeostatic responses to prolonged cold exposure: human cold acclimatization // Comprehensive Physiology. Natick: U.S. Army Research Institute of Environmental Medicine, 2011. DOI:10.1002/cphy.cp040119

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

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИПОФИЗАРНО-ГОНАДНОЙ ОСИ И ДОФАМИНА С МЕТЕОРОЛОГИЧЕСКИМИ ФАКТОРАМИ У ЗДОРОВЫХ МУЖЧИН, ПРОЖИВАЮЩИХ В СУБАРКТИКЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.23

УДК [612.616.31:616.432:577.175.6]: 313.1-055.1(985)(045)

Сезонные колебания уровней эстрадиола и антиспермальных антител сопоставимы с изменениями продолжительности светового дня, колебаниями атмосферного давления, температуры и относительной влажности воздуха. Сезонные изменения уровня ЛГ связаны с колебаниями атмосферного давления воздуха. Экстремальные значения дневного света оказывают влияние на годовую динамику дофамина, который также коррелировал с атмосферным давлением и относительной влажностью воздуха. Уровни общего и свободного тестостерона у мужчин относительно постоянны в течение года и, по-видимому, не зависят от факторов погоды.

Ключевые слова: половые гормоны; цирканнуальный ритм; дофамин; эстрадиол.

Seasonal fluctuations in the levels of estradiol and antisperm antibodies are comparable to changes in daylight hours, fluctuations in atmospheric pressure, temperature and relative humidity. Seasonal changes in LH levels are associated with fluctuations in atmospheric air pressure. Daylight affect annual dopamine dynamics, which also correlated with atmospheric pressure and relative air humidity. Total and free testosterone levels in men are relatively constant throughout the year and do not appear to be influenced by weather factors.

Keywords: sex hormones; circannual rhythm; dopamine; estradiol.

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. академика Н.П. Лаверова Уральского отделения РАН: **МОЛОДОВСКАЯ Ирина Николаевна** – к.б.н., с.н.с., pushistiy-86@mail.ru, http://orcid.org/0000-0003-3097-9427, **ТИПИСОВА Елена Васильевна** – д.б.н., гл.н.с., http://orcid.org/0000-0003-2097-3806, **ЕЛФИМОВА Александра Эдуардовна** – к.б.н., с.н.с., http://orcid.org/0000-0003-2519-1600, **АЛИКИНА Виктория Анатольевна** – к.б.н., с.н.с., http://orcid.org/0000-0002-0818-7274, **ЗЯБИШЕВА Валентина Николаевна** – м.н.с., http://orcid.org/0000-0001-6133-8249.

Введение. Смена сезонов года вызывает у жителей высоких широт адаптивную перестройку организма. Физиологические особенности организма позволяют большинству здоровых людей адаптироваться к особенностям климата северных регионов Российской Федерации без заметных расстройств, и лишь снижение адаптивных резервов может приводить к возникновению различных патологических состояний. Вместе с тем в крупных исследованиях, охвативших ряд популяций в различных климатических зонах [5, 11, 16, 23], показана связь метеорологических факторов с динамикой половых гормонов.

Несколько исследований за последние годы получили противоречивые результаты при оценке, зависящей от окружающей среды, ритмичности секреции половых гормонов у мужчин. Расхождения можно объяснить различным географическим положением каждого проводимого исследования, которое влияет на продолжительность сезонов, колебания температуры и циклы дня и ночи. В Израиле более высокий уровень тестостерона у мужчин наблюдался в летне-осенний сезон,

когда стоит жаркая погода без дождей, а наименьший – в зимний период с умеренно холодной и дождливой погодой [23]. В Италии пик уровня тестостерона летом коррелирует с большей продолжительностью светового дня и более высокой температурой, уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) демонстрировали 2 пика секреции осенью и весной, независимо от параметров окружающей среды, в то время как уровни фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) не зависели от сезона года [16]. В Южной Корее, напротив, тестостерон демонстрировал отрицательную взаимосвязь с продолжительностью светового дня и температурой воздуха, а максимальные его уровни в сыворотке мужчин фиксировали зимой [11]. В поперечном исследовании мужчин, живущих на севере Норвегии, самые низкие уровни тестостерона наблюдались в месяцы с самыми высокими температурами и самыми длинными световыми днями [22]. В то же время другими авторами холод рассматривался как один из факторов стресса, регулирующих половое поведение и уровень тестостерона у мужчин. Была показана сезонность уровней тестостерона у мужчин, проживающих на востоке Турции, с более низкими его уровнями зимой [4]. В лонгитюдном исследовании мужчин Норвегии концентрация свободного тестостерона в начале зимы зависела от района исследования: в Тромсё (69°4′ с.ш.) достигла максимума, а в Осло (60° с.ш.) – минимума [20]. У мужчин, живущих в южной Калифорнии, не было выявлено сезонных колебаний уровня тестостерона, а также связи между тестостероном и средней температурой воздуха или тестостероном и длиной светового дня [28]. Не было выявлено сезонных ритмов уровней тестостерона у 13 мужчин Бельгии [3]. Пик эстрадиола как в поперечном исследовании мужчин Норвегии [21], так и в продольном исследовании мужчин Финляндии [2] пришёлся на май.

Ультрафиолетовый свет является одним из нескольких стимулов окружающей среды, которые могут влиять на циркадный ритм, играя важную регулирующую роль в репродукции [23]. Хроническое воздействие ультрафиолетового излучения привело к повышению уровня половых гормонов у самцов и самок мышей, а также к повышению сексуальной восприимчивости и привлекательности [27]. Архангельск расположен на 64°32′ с. ш., где разница в продолжительности дня между серединой лета и серединой зимы составляет более 18 ч, что позволяет проверить гипотезу о том, что сезонные колебания дневного света влияют на уровень половых гормонов в организме мужчин, живущих в высоких широтах.

Таким образом, учёные многих стран признают, что сезонные колебания фотопериода или температуры могут влиять на репродуктивную биологию человека. Превалирующая часть проводимых исследований ориентирована на сбор биологического материала не у одной и той же выборки обследуемых в динамике (продольные исследования), а у разных людей в течение периода, приравненного к годовому (одномоментно), например как в работах, проведённых в Израиле [23] и Норвегии [21], что не может дать объективной картины истинной динамики уровней половых гормонов и дофамина, поэтому предпочтительнее было использовать лонгитюдный план наблюдения за одними и теми же участниками в течение года.

Материалы и методы исследования. Концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина, прогестерона, дофамина, кортизола, общего и свободного тестостерона, эстрадиола, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-С), сексстероид-связывающего глобулина, антиспермальных антител определяли в крови методом иммуноферментного анализа ежеквартально (декабрь, март, июнь, сентябрь) в течение одного года у 20 здоровых мужчин г. Архангельска (средний возраст составил 33,3±5,3 года). Образцы крови для измерения гормонов были взяты между 08:00 и 10:00 ч. Проводилась оценка показателей, отражающих состояние сердечно-сосудистой системы: САД, ДАД и ЧСС. В настоящем исследовании не проводился анализ связи показателей артериального давления и уровней гормонов с геомагнитной активностью, так как в период проведения исследований не было зафиксировано геомагнитных бурь согласно данным сайта https://www.spaceweatherlive.com: магнитосфера была спокойной и не было зафиксировано магнитных бурь в дни обследования добровольцев.

Мужчины были набраны по объявлению в социальной сети. Участники должны были быть в возрасте от 25 до 45 лет и не иметь в анамнезе эндокринных патологий. У десятерых мужчин есть дети, и ни один из обследованных не лечился от бесплодия. Субъекты с любым фактором, влияющим на гипоталамо-гипофизарно-гонадную ось, были исключены. Исследование было одобрено Комитетом по биомедицинской этике ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (протокол № 2 от 04.11.2016, г. Архангельск) и выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. 2013 г.).

Климатические данные за период исследования в г. Архангельске, где проживали участники, были получены из архива погоды на сайте https://rp5.ru/Архив_погоды_в_Архангельске. Использовались среднемесячные и фактические данные на 9 ч утра: температуры, влажности, атмосферного давления воздуха, а также продолжительность светового дня. Данные о длине дня также использовались для проверки влияния фотопериодичности.

Статистическая обработка выполнена с использованием STATISTICA v.10.0. Для проверки нормальности эндокринологических данных использовали тест Шапиро-Уилка, по результатам которого применялись непараметрические методы анализа. Был проведён непараметрический дисперсионный анализ повторных измерений Фридмана с последующим попарным сравнением с помощью критерия Вилкоксона с коррекцией множественных сравнений по Бонферрони, при этом значения $p < 0,05$ считались значимыми. Корреляцию между значениями выборок определяли с помощью критерия ранговой корреляции Спирмена (ρ).

Результаты. У мужчин, включенных в наше исследование, были выявлены статистически значимые изменения уровней дофамина, ЛГ, пролактина, секс-стероид-связывающего глобулина (СССГ), эстрадиола и АСАТ в различные периоды года. По нашим результатам не установлено различий в содержании общего и свободного тестостерона, кортизола, ДГЭА-С, ФСГ и прогестерона. Похожие результаты были продемонстрированы в исследовании сезонных колебаний некоторых гормонов, в том числе тестостерона, у мужчин, проживающих на юго-западе США [14].

Несмотря на имеющиеся в литературе данные о сезонной динамике показателей артериального давления [17, 18], у обследованных мужчин не выявлено изменений уровней САД, ДАД и ЧСС (таблица).

Уровни дофамина демонстрировали самые большие индивидуальные сезонные колебания, в среднем разница между максимальными и минимальными уровнями гормона составила 64,4 ± 23,4 %. Для 65% мужчин ха-

Уровни САД, ДАД, ЧСС у мужчин г. Архангельска в зависимости от фотопериода года (результаты представлены в виде медианы и 10/90 процентилей)

Показатель	Март	Июнь	Сентябрь	Декабрь	p-уровень
САД	127,0 (113,0; 140,5)	121,5 (115,0; 135,0)	122,0 (112,0; 155,5)	127,0 (103,0; 145,0)	p>0,05
ДАД	81,0 (65,5; 93,5)	77,5 (70,5; 93,0)	75,0 (64,0; 100,5)	75,0 (69,0; 92,0)	p>0,05
ЧСС	66,0 (58,5; 84,0)	66,0 (56,5; 80,5)	71,5 (56,5; 80,0)	71,0 (57,0; 88,0)	p>0,05

рактерны минимальные уровни дофамина осенью, а для 60% – максимальные уровни летом. Уровни эстрадиола и ЛГ в среднем варьировались между периодами максимума и минимума на 58 ± 18,7 и 45 ± 17,3 % соответственно. Зимой установлены минимальные уровни эстрадиола и ЛГ у 45 и 47% обследованных лиц соответственно. Максимальные значения эстрадиола фиксировали у 45% обследованных летом, а максимальные значения ЛГ - у 45% лиц весной.

ЛГ показал отрицательную корреляцию со среднемесячным атмосферным давлением (ρ=-0,27; p=0,015).

Эстрадиол показал положительную корреляцию со среднемесячной температурой воздуха (ρ=0,34; p=0,001), с фактической температурой воздуха на момент сдачи крови (ρ=0,34; p=0,001), с относительной влажностью воздуха (ρ=0,23; p=0,04), с длиной светового дня (ρ=0,24; p=0,033); отрицательную корреляцию со среднемесячным атмосферным давлением (ρ=-0,26; p=0,019), среднемесячной влажностью атмосферного воздуха (ρ=-0,25; p=0,023).

Дофамин показал положительную корреляцию с длиной светового дня (ρ=0,28; p=0,012); отрицательную корреляцию со среднемесячным атмосферным давлением (ρ=-0,40; p=0,0003), среднемесячной влажностью атмосферного воздуха (ρ=-0,23; p=0,039).

АСАТ показали положительную корреляцию со среднемесячной влажностью атмосферного воздуха (ρ=0,25; p=0,023); отрицательную корреляцию с длиной светового дня (ρ=-0,28; p=0,011), среднемесячной температурой воздуха (ρ=-0,24; p=0,029), фактической температурой воздуха на момент сдачи крови (ρ=-0,31; p=0,006).

Обсуждение. Сезонные колебания уровня половых гормонов наблюдались в нескольких поперечных исследованиях мужчин по всему миру [31, 32]. Другие, однако, не показали подобных окологодовых изменений [10, 28]. Вероятно, круглогодичная сезонность гипоталамо-гипофизарно-гонадных гормонов у людей не может быть строго эволюционно необходимой. В настоящем исследовании отсутствовала сезонность в изменении уровней общего и свободного тестостерона, кортизола, ДГЭА-С, ФСГ и прогестерона.

Среднемесячное атмосферное давление было единственным тестируемым климатическим параметром, который, по-видимому, может вносить свой вклад в сезонные колебания уровня ЛГ. Корреляционный анализ показал, что более низкое атмосферное давление сопряжено с более высокими уровнями ЛГ, эстрадиола и дофамина, более низкая влажность атмосферного воздуха соотносится с более высокими уровнями эстрадиола и дофамина, и чем выше продолжительность светового дня, тем выше уровни эстрадиола и дофамина.

Атмосферное давление, вероятно, влияет на уровни гипофизарного гормона ЛГ не напрямую, а опосредованно, вследствие изменения уровня гормона мелатонина. Низкое барометрическое давление является синонимом низкого уровня освещенности. Низкий уровень естественного освещения может привести к тому, что наш организм вырабатывает больше мелатонина. Так, у мужчин северной Финляндии пик мелатонина в мае ассоциировался со значительным увеличением ЛГ [2].

У жителей арктических территорий короткий световой день зимой вызывает повышение секреции мелатонина [20]. А мелатонин может действовать как природный антиэстроген, что продемонстрировано на животных моделях опухолей молочной железы *in vivo* [8], а также на клетках рака молочной железы человека *in vitro* [12]. Эта мелатониновая гипотеза может объяснить более низкий уровень эстрадиола в самое темное время года у мужчин г. Архангельска. Данный факт подтверждает положительная корреляционная связь эстрадиола с длиной светового дня.

Снижение уровня эстрадиола, обладающего кардиопротекторными свойствами, в зимний период соотносится с возрастанием осложнений сердечно-сосудистых заболеваний, часто связанных с повышением артериального давления вследствие холодовой вазоконстрикции [1]. Повышение значений АД в зимний период наблюдалось во многих исследованиях, но чаще всего у людей пожилого возраста или с хроническими заболеваниями, такими как артериальная гипертензия или сахарный диабет 2-го типа [13, 19, 26]. Однако в нашем исследовании клинически здоровых мужчин не выявлено сезонной динамики и взаимосвязи с климатическими факторами значений САД, ДАД и ЧСС. В то время как в других исследованиях было продемонстрировано значимое повышение САД и ДАД в зимний период по сравнению с летним [17, 18]. Эти различия могут объясняться сезонными колебаниями воздействия солнечного света. Недавние исследования показывают, что ультрафиолет A (UVA) и ультрафиолет B (UVB) были линейно и обратно связаны с САД. Ультрафиолетовое излучение за счет мобилизации запасных форм в коже увеличивает доступность оксида азота, тоническая продукция которого связана с вазорелаксацией и антиатерогенным и антитромбоцитарным эффектами, способствуя тем самым снижению кровяного давления [6]. Кроме того, крупные обсервационные исследования показали, что низкий уровень витамина D является фактором риска артериальной гипертензии [7].

Отсутствие значимых сезонных отличий показателей артериального давления может быть связано с разными подходами к анализу сезонности данных, а именно 24-часовой мониторинг уровней САД и ДАД в указанной работе [17] и, напротив, однократное измерение артериального давления перед забором крови в проводимом нами исследовании.

Несмотря на отсутствие динамики артериального давления, такой показатель активности симпатоадреналовой системы, как дофамин, демонстрировал значимые сезонные изменения и взаимосвязи с такими климатическими показателями, как атмосферное давление, влажность и длина светового дня, но не с температурой воздуха.

Установлена сезонность динамики уровней дофамина с максимумом летом, что может быть связанно как с климатическими факторами (высокой

интенсивностью ультрафиолетового излучения), так и с сопряжённым с ними повышением синтеза витамина Д [30]. Витамин Д модулирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, регулируя выработку адреналина, норадреналина и дофамина через рецепторы к витамину Д в коре надпочечников, а также увеличивает уровень экспрессии тирозингидроксилазы в клетках мозгового слоя надпочечников [25, 29, 33, 34]. Большая часть витамина Д в организме получается путем кожного синтеза (80–100%), а способность организма синтезировать витамин Д зависит от количества солнечного света, которое получает кожа [24]. Если человек не принимает витаминную добавку, что было характерно для исследуемых добровольцев согласно их анкетным данным, то пребывание на солнце является самым главным источником витамина Д. В высоких северных широтах (выше 40° с.ш.) даже при достаточном пребывании на солнце кожная выработка витамина Д низка или отсутствует зимой, что увеличивает потребность в пищевом рационе [9]. Поскольку очень немногие продукты естественным образом содержат витамин Д в количествах, удовлетворяющих такой повышенный спрос зимой, это приводит к заметным сезонным колебаниям уровня витамина Д и как следствие к динамике уровней биогенных аминов.

Помимо подавления репродуктивной функции короткий фотопериод года также влияет на иммунные функции [35]. У диких животных повышенный уровень мелатонина зимой подавляет репродуктивную функцию, а иммунитет стимулирует [15]. По-видимому, повышенные уровни мелатонина зимой сопряжены с ростом аутоиммунитета, что демонстрируют значимо более высокие уровни АСАТ у исследуемых мужчин зимой по сравнению с летом ($p = 0,01$).

Заключение. Таким образом, несмотря на то, что эффекты сезонных колебаний дневного света в высоких широтах могут быть смягчены количеством искусственного освещения в современном обществе, нам удалось продемонстрировать значимую сезонность уровней некоторых гормонов, влияющих на репродуктивную биологию человека. Среди рассматриваемых климатических факторов атмосферное давление имеет наибольшее число отрицательных корреляционных связей с уровнями изучаемых гормонов, демонстрирующими некоторое снижение в осенне-зимний период, характеризующийся повышенным атмосферным давлением и низкой температурой воздуха. Вообще погодные условия в зимние месяцы в России требуют от человеческого организма значительно больше усилий, направленных на поддержание нормальной жизнедеятельности, чем в летние месяцы. Такие климатические факторы района исследования, как длина светового дня и температура воздуха, статистически взаимосвязаны, их невозможно рассматривать в разрыве друг от друга, так как повышению светового дня соответствует повышение температуры воздуха. Увеличение длины светового дня и температуры воздуха ассоциировано с повышением уровней эстрадиола и дофамина и снижением значений АСАТ. Мы полагаем, что сезонность эстрадиола и АСАТ является эффектом дневного света, опосредованным изменениями уровней мелатонина, также как и сезонность дофамина опосредована изменениями уровней витамина Д.

Работа выполнена в рамках программы ФНИР ФГБУН ФИЦКИА УрО РАН (номер гос. регистрации 122011800392-3), а также за счет гранта Российского научного фонда № 23-25-10027, с использованием оборудования ЦКП КТ РФ-Арктика (ФИЦКИА УрО РАН).

Литература

1. Влияние погоды на пациентов с болезнями системы кровообращения: главные направления исследований и основные проблемы / М.М. Салтыкова [и др.] // Экология человека. 2018; 6:43–51.

Effect of weather conditions on patients with cardiovascular diseases: main directions of research and major issues / M.M. Saltykova [et al.] // Human Ecology. 2018; 6:43–51. Doi: 10.33396/1728-0869-2018-6-43-51

2. Circannual concentrations of melatonin, gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight / H. Martikainen [et al.] // Acta Endocrinol (Copenh). 1985; 109(4):446–50. Doi: 10.1530/acta.0.1090446

3. Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers / M. Maes [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 1997; 46(5):587–98. Doi: 10.1046/j.1365-2265.1997.1881002.x

4. Demir A., Uslu M., Arslan O.E. The effect of seasonal variation on sexual behaviors in males and its correlation with hormone levels: a prospective clinical trial // Cent European J Urol. 2016; 69(3):285–9. Doi: 10.5173/ceju.2016.793

5. Do seasonal variations in ambient temperature, humidity and daylight duration affect semen parameters? A retrospective analysis over eight years / C. Kabukçu [et al.] // Andrologia. 2020; 52(10): e13777. Doi: 10.1111/and.13777

6. Does incident solar ultraviolet radiation lower blood pressure? / R.B. Weller [et al.] // J Am Heart Assoc. 2020; 9(5): e013837. Doi: 10.1161/JAHA.119.013837

7. Effect of vitamin D on blood pressure and hypertension in the general population: an update meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials / D. Zhang [et al.] // Prev Chronic Dis. 2020; 17: E03. Doi: 10.5888/pcd17.190307

8. Growth and fatty acid metabolism of human breast cancer (MCF-7) xenografts in nude rats: impact of constant light-induced nocturnal melatonin suppression / D.E. Blask [et al.] // Breast Cancer Res Treat. 2003; 79(3):313–20. Doi: 10.1023/a:1024030518065

9. Kohlmeier M. Avoidance of vitamin D deficiency to slow the COVID-19 pandemic // BMJ Nutr Prev Health. 2020; 3(1): 67–73. Doi: 10.1136/bmjnph-2020-000096

10. Lack of seasonal variation in serum sex hormone levels in middle-aged to older men in the Boston area / D.J. Brambilla [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2007; 92:4224–9. Doi: 10.1210/jc.2007-1303

11. Lee J.H., Lee S.W. Monthly variations in serum testosterone levels: results from testosterone screening of 8,367 middle-aged men // J Urol. 2021; 205(5):1438–43. Doi: 10.1097/ju.0000000000001546

12. Melatonin and mammary cancer: a short review / E.J. Sánchez-Barceló [et al.] // Endocr Relat Cancer. 2003; 10(2):153–9. Doi: 10.1677/erc.0.0100153

13. Modesti P.A. Season, temperature and blood pressure: a complex interaction // Eur J Intern Med. 2013; 24(7):604–7. Doi: 10.1016/j.ejim.2013.08.002

14. Moskovic D.J., Eisenberg M.L., Lipshultz L.I. Seasonal fluctuations in testosterone-estrogen ratio in men from the Southwest United States // J Androl. 2012; 33(6):1298–304. Doi: 10.2164/jandrol.112.016386

15. Prendergast B.J., Bilbo S.D., Nelson R.J. Short day lengths enhance skin immune responses in gonadectomised Siberian hamsters // J Neuroendocrinol. 2005; 17(1):18–21. Doi: 10.1111/j.1365-2826.2005.01273.x

16. Seasonal changes of serum gonadotropins and testosterone in men revealed by a large data set of real-world observations over nine years / D. Santi [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). 2020; 10:914. Doi: 10.3389/fendo.2019.00914

17. Seasonal variation in 24 h blood pressure profile in healthy adults- A prospective observational study / A. Goyal [et al.] // J Hum Hypertens. 2019; 33(8): 626–33. Doi: 10.1038/s41371-019-0173-3

18. Seasonal variation in blood pressure: Evidence, consensus and recommendations for clinical practice. Consensus statement by the European Society of Hypertension Working Group on Blood Pressure Monitoring and Cardiovascular Variability / G.S. Stergiou [et al.] // J Hypertens. 2020; 38(7): 1235–43. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002341

19. Seasonal variation in home blood pressure and its relationship with room temperature in patients with type 2 diabetes / E. Ushigome [et al.] // Diab Vasc Dis Res. 2020; 17(1):1479164119883986. Doi: 10.1177/1479164119883986

20. Seasonal variation in serum concentrations of reproductive hormones and urinary excretion of 6-sulfatoxymelatonin in men living north and south of the Arctic Circle: a longitudinal study / Y. Ruhayel [et al.] // Clin Endocrinol (Oxf). 2007; 67(1):85–92. Doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02843.x

21. Seasonal variation of estradiol, follicle stimulating hormone, and dehydroepiandros-

terone sulfate in women and men / Å. Bjørnerem [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91(10):3798–802. Doi: 10.1210/jc.2006-0866

22. Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study / J. Svartberg [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88(7):3099–104. Doi: 10.1210/jc.2002-021878

23. Seasonal variation of testosterone levels in a large cohort of men / T.Zornitzki [et al.] // Int J Endocrinol. 2022; 2022: 6093092. Doi: 10.1155/2022/6093092

24. Seasonal variations in serum levels of vitamin D and other biochemical markers among KSA patients prior to thyroid surgery / T. Aldrees [et al.] // J Taibah Univ Med Sci. 2020; 15(6): 522–8. Doi: 10.1016/j.jtumed.2020.08.006

25. Seasonal variations in sex steroids in a young male population and their relationship with plasma levels of vitamin D / P.R. Costanzo [et al.] // World J Mens Health. 2022; 40(2): 308–15. Doi: 10.5534/wjmh.200156

26. Seasonal variations of blood pressure in normal subjects and patients with chronic disease / F. Verdon [et al.] // Arch Mal Coeur Vaiss. 1997; 90(9):1239–46.

27. Skin exposure to UVB light induces a skin-brain-gonad axis and sexual behavior / R. Parikh [et al.] // Cell Rep. 2021; 36(8):109579. Doi: 10.1016/j.celrep.2021.109579

28. Svartberg J., Barrett-Connor E. Could seasonal variation in testosterone levels in men be related to sleep? // Aging Male. 2004; 7:205–10. Doi: 10.1080/13685530412331284696

29. The brain-skin axis in psoriasis-psychological, psychiatric, hormonal, and dermatological aspects / L. Marek-Jozefowicz [et al.] // Int J Mol Sci. 2022; 23(2): 669. Doi: 10.3390/ijms23020669

30. The effect of vitamin D3 supplementation on serum BDNF, dopamine, and serotonin in children with attention-deficit/hyperactivity disorder / M. Seyedi [et al.] // CNS Neurol Disord Drug Targets. 2019; 18(6):496–501. Doi: 10.2174/1871527318666190703103709

31. Variation in levels of serum inhibin B, testosterone, estradiol, luteinizing hormone, follicle-stimulating hormone, and sex hormone-binding globulin in monthly samples from healthy men during a 17-monthperiod: possible effects of seasons / A.M. Andersson [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88:932–7. Doi: 10.1210/jc.2002-020838

32. Visscher T.L., Seidell J.C. Time trends (1993–1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands // Int J Obes Relat Metab Disord. 2004; 28:1309–16. Doi: 10.1038/sj.ijo.0802761

33. Vitamin D (VD3) intensifies the effects of exercise and prevents alterations of behavior, brain oxidative stress, and neuroinflammation, in hemiparkinsonian rats / R.O. da Costa [et al.] // Neurochem Res. 2023; 48(1): 142–60. Doi: 10.1007/s11064-022-03728-4

34. Vitamin D and depression: a critical appraisal of the evidence and future directions / V. Menon [et al.] // Indian J Psychol Med. 2020; 42(1): 11–21. Doi: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_160_19

35. Xu D.L., Hu X.K. Effect of natural seasonal changes in photoperiod and temperature on immune function in striped hamsters // Zoolog Sci. 2022; 39(4). Doi: 10.2108/zs220005

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И ЛЕКЦИИ

В.П. Патракеева, Е.В. Контиевская

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АПОПТОЗЕ

DOI 10.25789/YMJ.2023.83.24

УДК 612.014

Обзор посвящен обобщению современных знаний о таком типе клеточной гибели, как апоптоз. На сегодняшний день известно, что апоптоз - это не просто запрограммированная клеточная смерть, обеспечивающая элиминацию старых клеток, происходящая с минимальным повреждением окружающих тканей, но также это сложный механизм, который может способствовать выживанию и пролиферации, а также вызывать и подавлять воспалительный процесс. Активно исследуются препараты, вызывающие усиленный апоптоз, с целью лечения онкологических заболеваний. Механизмы выбора клеточной гибели еще изучаются, но уже известно, что слабые воздействия на макроорганизм способствуют активации апоптоза и аутофагии, а более сильные воздействия – некроз. Низкие уровни апоптоза способствуют накоплению поврежденных клеток, старению и нестабильности генома. Снижение накопления стареющих клеток улучшают гомеостаз и продолжительность жизни.

Ключевые слова: апоптоз, апоптотические тела, каспазы

The review is devoted to the generalization of modern knowledge about such a type of cell death as apoptosis. To date, it is known that apoptosis is not just a programmed cell death that ensures the elimination of old cells with minimal damage to surrounding tissues, but it is also a complex mechanism that can promote survival and proliferation, as well as induce and suppress the inflammatory process. Drugs that cause enhanced apoptosis are being actively studied for the treatment of oncological diseases. The mechanisms of cell death selection are still being studied, but it is already known that weak effects on the macroorganism promote the activation of apoptosis and autophagy, while stronger effects promote necrosis. Low levels of apoptosis contribute to the accumulation of damaged cells, aging, and genome instability. Reduced accumulation of senescent cells improves homeostasis and lifespan.

Keywords: apoptosis, apoptotic bodies, caspases.

Введение. Апоптоз - это генетически запрограммированная гибель клеток, происходящая регулярно для обеспечения гомеостатического баланса между скоростью образования клеток и их гибелью. Нарушение этого баланса может способствовать аномальному росту или пролиферации клеток, а также онкологическим и аутоиммунным патологиям. Считается, что апоптоз имеет решающее значение с точки зрения развития эмбриона на протяжении всего роста организма, способствуя обновлению тканей, а также избавлению от воспалительных клеток [22, 35]. Апоптоз характеризуется морфологическими изменениями в структуре клетки, а также рядом ферментзависимых биохимических процессов. В результате апоптоза выведение клеток из организма происходит с минимальным повреждением окружающих тканей [5, 31].

Изучение апоптоза привело к созданию эффективных методов лечения заболеваний. Лекарства и терапевтические меры, разработанные на основе современного понимания апоптоза, применяются уже давно. Низкомолекулярные индукторы апоптоза были клинически использованы для уничтожения патологических клеток и, следовательно, лечения заболеваний, таких как рак. Биологические препараты с улучшенной апоптотической эффективностью и селективностью, такие как

ФИЦ комплексного изучения Арктики им. акад. Н.П. Лаверова УрО РАН, Институт физиологии природных адаптаций: **ПАТРАКЕЕВА Вероника Павловна** – к.б.н., в.н.с., зав. лаб., patrakeewa.veronika@yandex.ru, **КОНТИЕВСКАЯ Елена Владимировна** – м.н.с.