

СЕЗОННАЯ ДИНАМИКА МЕЛАТОНИНА, ПРОЛАКТИНА, ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ И ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ: МЕТА-АНАЛИЗ

© 2021 г. Н. В. Кузьменко^{1,2,*}, В. А. Цырлин¹, М. Г. Плисс^{1,2}

¹ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, 197341 Санкт-Петербург, Россия

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова МЗ РФ, 197022 Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: nat.kuzmenko2011@yandex.ru

Поступила в редакцию 17.09.2020 г.

После доработки 28.01.2021 г.

Принята к публикации 28.01.2021 г.

Сегодня большинство исследователей считают, что цирканнуальные колебания в функционировании организма человека связаны не столько с колебаниями уровня мелатонина, сколько с изменениями температуры воздуха. Цель данной работы — с помощью мета-анализа публикаций исследовать сезонную динамику мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей; на основании результатов мета-анализа сделать вывод о влиянии фотопериода и температуры воздуха на сезонные изменения в функционировании организма современного человека. Нами с помощью программы Review Manager 5.3 был проведен мета-анализ 31 панельного и 12 кросс-секционных исследований, посвященных сезонной динамике циркулирующих гормонов. В результате проведенного мета-анализа было выявлено увеличение уровня циркулирующего норадреналина и альдостерона зимой по сравнению с летом, что наряду с установленным ранее увеличением активности тиреоидных гормонов зимой, подтверждает существенное влияние цирканнуальных колебаний температуры воздуха на гормональный статус современного человека. Однако поскольку в ряде исследований была показана сезонная динамика мелатонина, а мета-анализ выявил значимое увеличение весной по сравнению с осенью среднего за сутки уровня пролактина у женщин репродуктивного возраста, нельзя полностью исключить влияние фотопериода на современного человека. Гормональные изменения, в свою очередь, могут вызвать сезонные изменения физиологических параметров и репродуктивной функции, а также повлиять на развитие и обострение отдельных патологий.

Ключевые слова: мелатонин, пролактин, кортизол, катехоламины, альдостерон, тестостерон, эстрадиол, сезон

DOI: 10.31857/S0044452921030062

ВВЕДЕНИЕ

Смена сезонов сопровождается изменением длины дня и метеорологических условий. Основная гормональная перестройка общего метаболизма у позвоночных происходит по оси гипофиз—щитовидная железа и запускается изменением уровня мелатонина [1, 2]. Так, уменьшение фотопериода ассоциировано с угнетением синтеза тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в pars tuberalis, повышением активности дейодиназы 3, участвующей в превращении тироксина в неактивный реверсивный трийодтиронин. В противоположность, увеличение фотопериода вызывает увеличение ТТГ и активности дейодиназы 2, катализирующей превращение тироксина в активный трийодтиронин. Данная адаптационная стратегия позволяет животным накапливать жировые отложения летом и снижать метаболизм зимой при не-

хватке кормов [1, 2]. Установлено, что, помимо фотопериода, на активность тиреоидных гормонов влияют температура воздуха и рацион питания. Если уменьшение количества кормов зимой способствуют снижению активности тиреоидных гормонов, то низкие температуры, наоборот, увеличивают их активность [3]. Некоторые исследователи предполагают, что видовые вариации в выраженности сезонных изменений связаны не с разной чувствительностью циркадного профиля мелатонина к изменению фотопериода, а с изменчивостью последовательности элемента D в промоторе β -ТТГ [1].

Продолжительность ночной секреции мелатонина регулирует также синтез пролактина лакто-тропными клетками аденогипофиза. Известно, что у млекопитающих концентрация пролактина максимальна летом и минимальна зимой и не зависит

от сезона размножения [4, 5]. Мелатонин является антиэстрогенным гормоном и замедляет развитие фолликул, а у заводчиков “длинного дня” снижает уровень тестостерона и объем семенников [4, 6]. Пролактин, напротив, стимулирует овуляцию, способствует имплантации, развитию плаценты и молочных желез во время беременности, а также регулирует послеродовую лактацию [4]. Однако у заводчиков “короткого дня” мелатонин стимулирует работу гонад, а пролактин угнетает репродукцию [5, 6].

Кроме того, у позвоночных отмечается сезонная динамика кортизола. В течение года у животных повышение уровня глюкокортикоидов часто сопряжено с периодом размножения [7]. Кортизол имеет циркадный профиль, акрофаза которого сдвигается в ответ на изменение фотопериода, но при этом концентрация циркулирующего кортизола может оставаться без существенных изменений [8, 9]. Усиление выработки кортизола ассоциировано со стрессом. Наблюдения за животными показали, что ограничение в пище, понижение и повышение ambientной температуры сопровождаются увеличением уровня кортизола. Особенно сильно повышается уровень кортизола на острый кратковременный стресс (24 ч и менее), а не на продолжительный [10]. Предполагают, что основная роль глюкокортикоидов при стрессовых ситуациях заключается в их участии в метаболических эффектах и мобилизации энергии, а также во влиянии на поведение [7].

Известно, что понижение температуры воздуха вызывает увеличение уровня катехоламинов и активности симпатической нервной системы, что способствует сужению сосудов кожи и поддержанию внутренней температуры тела [11, 12]. Отдельные исследования выявили у млекопитающих, не впадающих в зимнюю спячку, увеличение уровня катехоламинов в холодный сезон [13]. Кроме того, многочисленные экспериментальные исследования продемонстрировали активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на воздействие холода [11, 12]. Увеличение концентрации норадреналин, ангиотензин II и альдостерона способствуют подъему артериального давления и тахикардии [11, 12]. Однако в естественной среде у животных эти реакции могут быть нивелированы. Так, зимой у многих видов наблюдается брадикардия, а существенная брадикардия или даже гипертония [14–16]. Этот эффект связан, главным образом, с уменьшением активности тиреоидных гормонов под действием мелатонина и снижения калорийности пищи.

Сезонные изменения в гормональном статусе воздействуют не только на скорость обмена веществ и на репродуктивную функцию, но также корректируют работу иммунной системы в соответствии к внешним условиям. Эти изменения ко-

ординируются и модулируются мелатонином, который сам обладает выраженным иммуностимулирующим действием, ослабляя воспаление и влияя на количество и дифференцировку лимфоцитов. Помимо мелатонина другие гормоны также вносят вклад в иммунный ответ организма. Так, тиреоидные гормоны и дейодиназы модулируют функцию лимфоидной ткани, глюкокортикоиды подавляют воспаление, пролактин регулирует врожденные иммунные функции через лейкоциты и лимфоциты, которые вырабатывают пролактин при активации иммунитета, а катехоламины и половые гормоны играют тонкую вспомогательную роль в модуляции иммунных реакций [17]. В целом у млекопитающих иммунная функция усиливается зимой, что позволяет им пережить неблагоприятный период.

Среднестатистический современный человек, в отличие от других млекопитающих, активно использует искусственное освещение, отопление, кондиционирование и обычно не испытывает периодов голода. Не смотря на то что человек не является видом с ярко выраженной сезонностью в репродукции, тем не менее, замечено, что и у людей имеют место изменения в функционировании организма, связанные с сезоном. Например, зимой по сравнению с летом наблюдаются повышение артериального давления и увеличение количества абдоминального жира, усиливается иммунитет [17–19]. Большинство исследователей считают, что цирканнуальные колебания в функционировании организма человека связаны не столько с колебаниями уровня мелатонина, сколько с изменениями температуры воздуха [18]. Это подтверждают и результаты проведенного нами ранее мета-анализа, который показал, что у современного среднестатистического человека уровень общего трийодтиронина (Т3) выше зимой, чем летом, а уровень ТТГ выше зимой по сравнению с другими сезонами [3]. Данная динамика ТТГ и тиреоидных гормонов противоположна той, что наблюдается у многих млекопитающих в естественной среде обитания. Цель данной работы – с помощью мета-анализа публикаций исследовать сезонную динамику мелатонина, пролактина, половых гормонов и гормонов надпочечников у здоровых людей; на основании результатов мета-анализа сделать вывод о влиянии фотопериода и температуры воздуха на сезонные изменения в функционировании организма современного человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Отбор публикаций

Мета-анализ был выполнен в соответствии с рекомендациями PRISMA (<http://www.prisma-statement.org>). Поиск публикаций осуществлялся независимо двумя исследователями в базах PubMed,

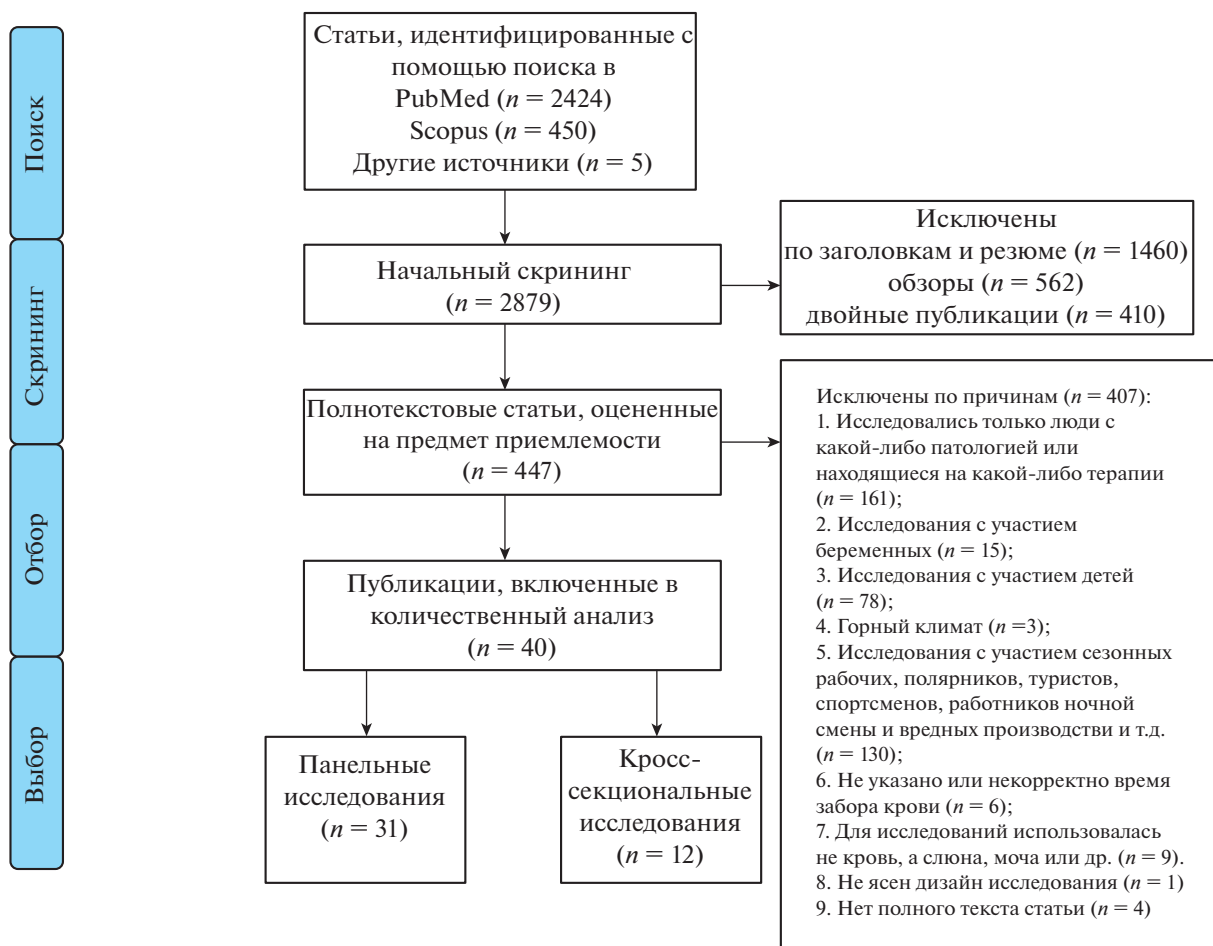


Рис. 1. Блок-схема в соответствии с Рекомендационными предписаниями для системных обзоров и мета-анализов (<http://prisma-statement.org/>).

Scopus, Google Scholar. Поиск публикаций проходил в июне-июле 2020 г. на английском и русском языках и не был ограничен годами публикаций. При поиске использовались следующие ключевые слова: “мелатонин”, “кортизол”, “катехоламины”, “норадреналин”, “адреналин”, “альдостерон”, “ренин”, “тестостерон”, “эстрадиол”, “пролактин”, “половые гормоны”, “гормоны”, “сезон”. Был применен фильтр “исследования на людях”. Для нашего мета-анализа отбирались панельные и кросс-секционные исследования. Дизайн работы устанавливался из описания методики. При отборе публикаций учитывались этические и методологические стандарты проведения исследований биологических ритмов [3, 20].

Нами были отобраны публикации, в которых исследовалась сезонная динамика в крови уровней мелатонина, пролактина и половых гормонов (тестостерона и эстрадиола), гормонов надпочечников (кортизола, норадреналина, адреналина, альдостерона), ренина. Поскольку гормоны имеют выраженный циркадный профиль, то учитывалось

время забора крови. Исследования, в которых не было указано время забора крови или это время было некорректным, в мета-анализ не включались. Отбирались только исследования, проведенные на здоровых людях, не находящихся на какой-либо терапии. Пол и возраст людей, участвующих в исследованиях, при отборе публикаций не учитывались, но исключались работы с участием беременных женщин и детей. Не использовались исследования с участием сезонных рабочих, полярников и других случаев временного нахождения людей в климатических условиях, отличных от региона их постоянного проживания. Не включались исследования с участием спортсменов, поскольку сезон тренировок и соревнований мог оказать существенное влияние на уровень гормонов. Были исключены исследования на людях, работающих в ночную смену. Также были исключены исследования, проведенные в горном климате (рис. 1).

Для мета-анализа из публикаций были извлечены данные по уровню мелатонина в момент акрофазы (ночью) и средний уровень за сутки; данные

по уровню пролактина в момент акрофазы (ночью), средний уровень за сутки и утренние значения; данные по уровню кортизола утром (акрофаза) и средний уровень за сутки; для остальных гормонов исследовались только их утренние значения. После извлечения из публикаций данных по исследуемым гормонам результаты были переведены в одинаковые единицы измерения с помощью online калькуляторов (<http://unitslab.com/ru/> и <http://www.endmemo.com/medical/unitconvert/>). Были использованы следующие единицы измерения: мелатонин – пг/мл; пролактин – нг/мл; тестостерон – нмоль/л; эстрадиол – пмоль/л; кортизол – мкг/дл; норадреналин, адреналин и альдостерон – пг/мл; активность ренина плазмы (АРП) – нг/мл · час. Статистический анализ для всех гормонов, кроме кортизола, пролактина, тестостерона и эстрадиола был проведен без учета пола. Сезонная динамика кортизола исследовалась без учета пола, а также отдельно для мужчин и женщин. Пролактин исследовался отдельно для мужчин и для женщин репродуктивного возраста. Сезонная динамика тестостерона была проанализирована только для мужчин, эстрадиола – только для женщин детородного возраста. Эстрадиол у женщин был исследован только в фолликулярную фазу менструального цикла (с целью стандартизации).

Также была исследована зависимость сезонной динамики уровня утреннего кортизола от географической широты и цирканнуальной динамики метеорологических факторов (температуры, атмосферного давления, относительной влажности, парциальной плотности кислорода в воздухе). Если в статье были представлены метеорологические данные, то мы использовали их. В противном случае, используя архивные данные, мы проводили сами расчет средних значений температуры воздуха, атмосферного давления на уровне местности, относительной влажности воздуха и парциальной плотности кислорода в воздухе, как описано в работах [3, 21]. В зависимости от цирканнуальной амплитуды изменения метеорологического фактора в регионе публикации при проведении мета-анализа делились на две субгруппы: с максимальной и минимальной амплитудой изменения метеофактора.

Статистический анализ

Мета-анализ результатов исследований был проведен с помощью статистической программы Review Manager 5.3 (Cochrane Library). Для анализа был использован inverse variance тест (Mean Difference). Гетерогенность включенных в мета-анализ исследований устанавливали по критерию I^2 . Выбор модели фиксированных или рандомизированных эффектов осуществлялся в соответствии с рекомендациями М. Borenstein и соавт. [22]. Для оценки статистической значимости суммарных результатов применялся Z-тест. Доверительный ин-

тервал – 95%. Различия считались статистически значимыми при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всего было найдено 2879 публикаций, из них 562 обзора. Для мета-анализа было отобрано 40 публикаций: 31 панельное и 12 кросс-секционных исследований [23–63] (рис. 1). В публикации N. Koon [38] было одновременно проведено два исследования – панельное и кросс-секционное. В публикации [32, 53] и были включены панельные исследования в двух городах. Характеристики всех исследований представлены в табл. 1.

В мета-анализ не было включено несколько исследований вследствие того, что там не было указано время сбора проб крови, либо оно было некорректным [64–67]. По этой же причине из работы G.Y. Nicolau и соавт. [47] были извлечены только данные по сезонной динамике кортизола, а из работы A. Reinberg [52] были взяты только данные по пролактину (мезор за сутки).

Сезонная динамика мелатонина

Исследования сезонной динамики мелатонина у людей были проведены в регионах, находящихся между 65 и 28 географическими широтами (климат от субарктического до тропического). По результатам мета-анализа сезонная динамика мелатонина у современного человека не выражена (рис. 2 и табл. 2). Увеличение среднего за сутки уровня мелатонина зимой по сравнению с летом было значимо только в регионах, расположенных в области высоких (65° с.ш.) и низких широт (28° с.ш.) (рис. 2).

В экспериментах с участием молодых здоровых добровольцев, которые были помещены в искусственно созданные условия длинного и короткого дня, было обнаружено небольшое увеличение уровня мелатонина в момент акрофазы при длинном дне [68]. Кроме того, индивидуальные особенности могут оказать влияние на циркадный профиль мелатонина и его сезонное изменение [25, 36]. Даже среди чувствительных к фотопериоду хомяков встречаются особи, не реагирующие изменением уровня мелатонина на длинный и короткий день [69]. Также старение вызывает изменение сезонной динамики мелатонина [58], что связано с возрастным угнетением синтеза мелатонина [70]. Кроме того, исследования на домашних свиньях показали, что хотя эти животные и реагировали на короткий день увеличением уровня мелатонина, однако резкая смена короткого дня на длинный и обратно отменяла эту реакцию [71]. В нескольких исследованиях сообщается о запаздывании выработки мелатонина у людей зимой по сравнению с летом [35, 72]. А в исследовании в Новосибирске (55° с.ш.) заметили, что у людей зимой по сравне-

Таблица 1. Публикации, включенные в мета-анализ

Публикации Publications	Период иссле- дования Study period	Дизайн Design	Биохимические показатели Biochemical parameters	Время сбора проб Sample collec- tion time	Общая выборка Total sample	Сред. возр. Average Age	Пол, % мужчин Sex, % of men	Сезоны Seasons	Место исследования, географические координаты Research location, geographic coordinates
Aghajanian N. et al. 2009 [23]	—	КС CS	К, Т С, Т	утро morning	41/46	40	100	4	Москва, Россия, 55.4° с.ш., 37.4° в.д., 200 м н/м Moscow, Russia, 55.4°N, 37.4°W, 200 m a.s.l.
Anthonom P., 2017 [24]	1995–2012	КС CS	НА, А NE, E	утро morning	69/91	41	54	2	Рочестер, США, 40° с.ш. 92.2° з.д., 312 м н/м Rochester, USA, 40°N, 92°27' W, 312 m a.s.l.
Arendt J., 1979 [25]	1977–1978	П P	М M	8–24	11	—	55	4	Базель, Швейцария, 47.3° с.ш., 7.3° в.д., 317 м н/м Basel, Switzerland, 47.3°N, 7.4°W, 317 m a.s.l.
Dabbs J.M., 1990 [26]	1985–1986	КС CS	Т N	утро morning	995/1555	38	100	4	США USA
Del Ponte A., 1984 [27]	—	П P	К C	сутки 24 h	4	26	100	4	Кьети, Италия, 42.2° с.ш., 14.1° в.д., 330 м н/м Chieti, Italy, 42.2° N, 14.1° E, 330 m a.s.l.
Derue R., 1989 [28]	—	П P	ПРЛ PRL	утро morning	14	28	0	2	Миннеаполис, США, 44.5° с.ш. 93.1° з.д., 264 м н/м Minneapolis, USA, 44.5°N, 93.1° E, 264 m a.s.l.
Djursing H., 1981 [29]	—	П P	ПРЛ PRL	утро morning	18	38	50*	4	Копенгаген, Дания, 55.4° с.ш., 12.3° в.д., 14 м н/м Copenhagen, Denmark, 55.4° N, 12.3° E, 14 m a.s.l.
Hadlow N.C., 2014 [30]	2000–2012	КС CS	К C	утро morning	6676/7154	45.9	35	4	Перт, Австралия, 31.6° ю.ш., 115.5° в.д., 2 м н/м Perth, Australia, 31.6° S, 115.5° W, 2 m a.s.l.
Hattori T, 2015 [31]	2010–2011	П P	НА, А, К, АРП, АЛ NE, E, K, PRA, AL	утро morning	79	37.6	100	2	Сендай, Япония, 38.1° с.ш., 140.5° в.д., 57 м н/м Sendai, Japan, 38.1°N, 140.5°W, 57 m a.s.l.
Haus E., 1980 (1) [32]	1978	П P	ПРЛ PRL	сутки 24 h	13	35	0	4	Фукуока, Япония, 33.3° с.ш., 130.2° в.д., 685 м н/м Fukuoka, Japan, 33.3° N, 130.2° E, 685 m a.s.l.
Haus E., 1980 (2) [32]	1978	П P	ПРЛ PRL	сутки 24 h	14	35	0	4	Миннеаполис, США, 44.5° с.ш. 93.1° з.д., 264 м н/м Minneapolis, USA, 44.5°N, 93.1°E, 264 m a.s.l.
Holdaway I.M., 1991 [33]	—	П P	М M	сутки 24 h	10	37	0	2	Окленд, Новая Зеландия, 36.5° ю.ш., 174.5° в.д., 196 м н/м Auckland, New Zealand, 36.5° S, 174.5°W, 196 m a.s.l.
Holdaway I.M., 1997 [34]	—	П P	М, К, ПРЛ M, C, PRL	сутки 24 h	10	37	0	2	Окленд, Новая Зеландия, 36.5° ю.ш., 174.5° в.д., 196 м н/м Auckland, New Zealand, 36.5° S, 174.5°W, 196 m a.s.l.
Honma K., 1992 [35]	1987–1988	П P	М M	сутки 24 h	10	24	100	4	Саппоро, Япония, 43° с.ш., 141° в.д., 17 м н/м Sapporo, Japan, 43°N, 141°W, 17 m a.s.l.
Illnerová H., 1985 [36]	—	П P	М M	17–9	5	38.5	100	2	Прага, Чехия, 50° с.ш., 14.2° в.д., 288 м н/м Prague, Czech Republic, 50°N, 14.2°W, 288 m a.s.l.

Таблица 1. Продолжение

Публикации Publications	Период иссле- дования Study period	Дизайн Design	Биохимические показатели Biochemical parameters	Время сбора проб Sample collec- tion time	Общая выборка Total sample	Сред. возр. Average Age	Пол, % мужчин Sex, % of men	Сезоны Seasons	Место исследования, географические координаты Research location, geographic coordinates
Каурпила А., 1987 [37]	—	П Р	М, ЭС, ПРЛ M, ES, PRL	сутки 24 h	21	32	0	2	Оулу, Финляндия, 65° с.ш., 25.3° в.д., 15 м н/м Oulu, Finland, 65°N, 25.3°W, 15 m a.s.l.
Коон Н., 1980 (1) [38]	1978–1979	П Р	К C	утро morning	15	42	100	2	Саппоро, Япония, 43° с.ш., 141° в.д., 17 м н/м Sapporo, Japan, 43°N, 141°W, 17 m a.s.l.
Коон Н., 1980 (2) [38]	1978–1979	КС CS	К C	утро morning	49/58	42	100	2	Саппоро, Япония, 43° с.ш., 141° в.д., 17 м н/м Sapporo, Japan, 43°N, 141°W, 17 m a.s.l.
Коротеева Т., 2010 [39]	—	КС CS	К C	утро morning	90/83	25	0	4	Минеральные Воды, Россия, 44° с.ш., 43° в.д., 570 м у/м Mineralnye Vody, Russia, 44°N, 43°W, 570 m a.s.l.
Крузе Н., 2002 [40]	—	П Р	НА, А NE, E	утро morning	10	39	—	4	Ганновер, Германия, 52.2° с.ш., 9.4° в.д., 55 м н/м Hanover, Germany, 52.2° N, 9.4° E, 55 m asl
Леву Н., 2007 [41]	1976–1978	П Р	ПРЛ PRL	сутки 24 hours	26	35	0	4	Тель-Авив, Израиль, 32° с.ш., 34.5° в.д., 5 м н/м Tel Aviv, Israel, 32° N, 34.5° W, 5 m a.s.l.
Лундберг К., 2007 [42]	—	П Р	К, ЭС M, ES	утро morning	19	23	47*	2	Линчёпинг, Швеция, 58.2° с.ш., 15.3° в.д., 45 м н/м Linköping, Sweden, 58.2°N, 15.3°W, 45 m a.s.l.
Маес М., 1997 [43]	1991–1992	П Р	К, Т, ПРЛ C, T, PRL	утро morning	26	39	50*	4	Антверпен, Бельгия, 51.2° с.ш., 4.5° в.д., 10 м н/м Antwerp, Belgium, 51.2°N, 4.5°W, 10 m a.s.l.
Марттикайнен Н., 1985 [44]	—	П Р	Т, ПРЛ T, PRL	утро morning	24	31	100	4	Оулу, Финляндия, 65° с.ш., 25.3° в.д., 15 м н/м Oulu, Finland, 65°N, 25.3°W, 15 m a.s.l.
Морера А.Л., 2007 [45]	—	П Р	М M	12–2	34	35.6	100	2	Санта-Крус-де-Тенерифе, Испания, 28.3° с.ш., 16.1° з.д., 4 м н/м Santa Cruz de Tenerife, Spain, 28.3°N, 16.1°E, 4 m a.s.l.
Нагата Н., 1976 [46]	—	П Р	К C	утро morning	53	32	100	2	Нагано, Япония, 36.1° с.ш., 137.6° в.д., 593 м н/м Nagano, Japan, 36.1°N, 137.6°W, 593 m a.s.l.
Николау Г.У., 1984 [47]	—	П Р	К C	сутки 24 h	32	75	44*	4	Бухарест, Румыния, 44.2° с.ш., 26° в.д., 75 м н/м Bucharest, Romania, 44.2°N, 26°W, 75 m a.s.l.
Ряккёнен Т., 2008 [48]	—	КС CS	М M	сутки 24 h	7/5	23	100	2	Оулу, Финляндия, 65° с.ш., 25.3° в.д., 15 м н/м Oulu, Finland, 65°N, 25.3°W, 15 m a.s.l.
Pham D.D., 2020 [49]	2009–2017	КС CS	К C	утро morning	169/148	45	44*	4	Сеул, Корея, 37.3° с.ш. 127° в.д., 38 м н/м Seoul, Korea, 37.3° N 127° E, 38 m a.s.l.
Радке К.Л., 2010 [50]	—	П Р	НА, А, АРП, АЛ NE, E, PRA, AL	утро morning	29	40	79	4	Буффало, Нью-Йорк, США, 42.5° с.ш. 78.5° з.д., 191 м н/м Buffalo, New York, USA, 42.5° N, 78.5°E, 191 m a.s.l.

Таблица 1. Окончание

Публикации Publications	Период иссле- дования Study period	Дизайн Design	Биохимические показатели Biochemical parameters	Время сбора проб Sample collec- tion time	Общая выборка Total sample	Сред. Возр. Average Age	Пол, % мужчин Sex, % of men	Сезоны Seasons	Место исследования, географические координаты Research location, geographic coordinates
Radysh I.V., 2011 [51]	–	КС CS	ЭС, ПРЛ, ES, PRL	утро morning	51/47	25	0	4	Минеральные Воды, Россия, 44° с.ш., 43° в.д., 570 м у/м Mineralnye Vody, Russia, 44°N, 43°W, 570 m a.s.l.
Reinberg A., 1978 [52]	–	П P	ПРЛ PRL	сутки 24 h	5	28	100	4	Париж, Франция, 48.5° с.ш., 2.2° в.д., 33 м н/м Paris, France, 48.5°N, 2.2°E, 33 m a.s.l.
Ruhayel Y., 2007 (1) [53]	2001–2002	П P	Т T	утро morning	113	30	100	2	Осло, Норвегия, 59.5° с.ш., 10.4° в.д., 23 м н/м Oslo, Norway, 59.5°N, 10.4°W, 23 m a.s.l.
Ruhayel Y., 2007 (2) [53]	2001–2002	П P	Т T	утро morning	92	30	100	2	Тромсе, Норвегия, 69.4° с.ш., 18.6° в.д., 13 м н/м Tromso, Norway, 69.4°N, 18.6°W, 13 m a.s.l.
Smals A., 1976 [54]	1974–1975	П P	Т T	утро morning	15	–	100	4	Неймеген, Нидерланды, 51.5° с.ш., 5.5° в.д., 29 м н/м Nijmegen, the Netherlands, 51°N, 5.5°W, 29 m a.s.l.
Tkachev A.V., 1987 [55]	–	КС CS	К C	утро morning	108/86	33	36*	2	Нарьян-Мар, Россия, 67.4° с.ш., 53° в.д., 6.5 м н/м Naryan-mar, Russia, 67.4°N, 53°E, 6.5 m a.s.l.
Touitou Y., 1983 [56]	–	П P	ПРЛ PRL	сутки 24 h	19	52	68	4	Париж, Франция, 48.5° с.ш., 2.2° в.д., 33 м н/м Paris, France, 48.5°N, 2.2°E, 33 m a.s.l.
Touitou Y., 1983 (2) [57]	–	П P	К C	сутки 24 h	19	52	68*	4	Париж, Франция, 48.5° с.ш., 2.2° в.д., 33 м н/м Paris, France, 48.5°N, 2.2°E, 33 m a.s.l.
Touitou Y., 1984 [58]	–	П P	М M	сутки 24 h	19	52	68	4	Париж, Франция, 48.5° с.ш., 2.2° в.д., 33 м н/м Paris, France, 48.5°N, 2.2°E, 33 m a.s.l.
Uchakina R.V., 1977 [59]	–	КС CS	К C	утро morning	65/43	24	–	4	Хабаровск, Россия, 48.3° с.ш., 135° в.д., 72 м н/м Khabarovsk, Russia, 48.3°N, 135°E, 72 m a.s.l.
Van Cauter E.W., 1981 [60]	–	П P	К C	сутки 24 h	6	23.5	100	2	Брюссель, Бельгия, 50.5° с.ш., 4.2° в.д., 13 м н/м Brussels, Belgium, 50.5°N, 4.2°W, 13 m a.s.l.
Van Cauter E.W., 1981 (2) [61]	–	П P	ПРЛ PRL	сутки 24 h	6	25	100	2	Брюссель, Бельгия, 50.5° с.ш., 4.2° в.д., 13 м н/м Brussels, Belgium, 50.5°N, 4.2°W, 13 m a.s.l.
Walker B.R., 1997 [62]	–	КС CS	К, АРП, АЛ K, PRA, AL	утро morning	41/25	28.5	100	4	Эдинбург, Шотландия, 55.6° с.ш., 3.1° з.д., 47 м н/м Edinburgh, Scotland, 55.6°N, 3.1°E, 47 m a.s.l.
Wehr T.A., 1995 [63]	–	П P	К, М C, M	сутки 24 h	21	32	100	2	Вашингтон, США, 38.5° с.ш., 77° з.д., 125 м н/м Washington, USA, 38.5°N, 77°E, 125 m a.s.l.

П – панельные исследования, КС – кросс-секционные исследования, К – кортизол, Т – тестостерон, ЭС – эстрадиол, М – мелатонин, А – адреналин, НА – норад- реналин, АРП – активность ренина плазмы, АЛ – альдостерон, ПРЛ – пролактин, * – отдельно исследовались мужчины и женщины, (–) – нет информации.

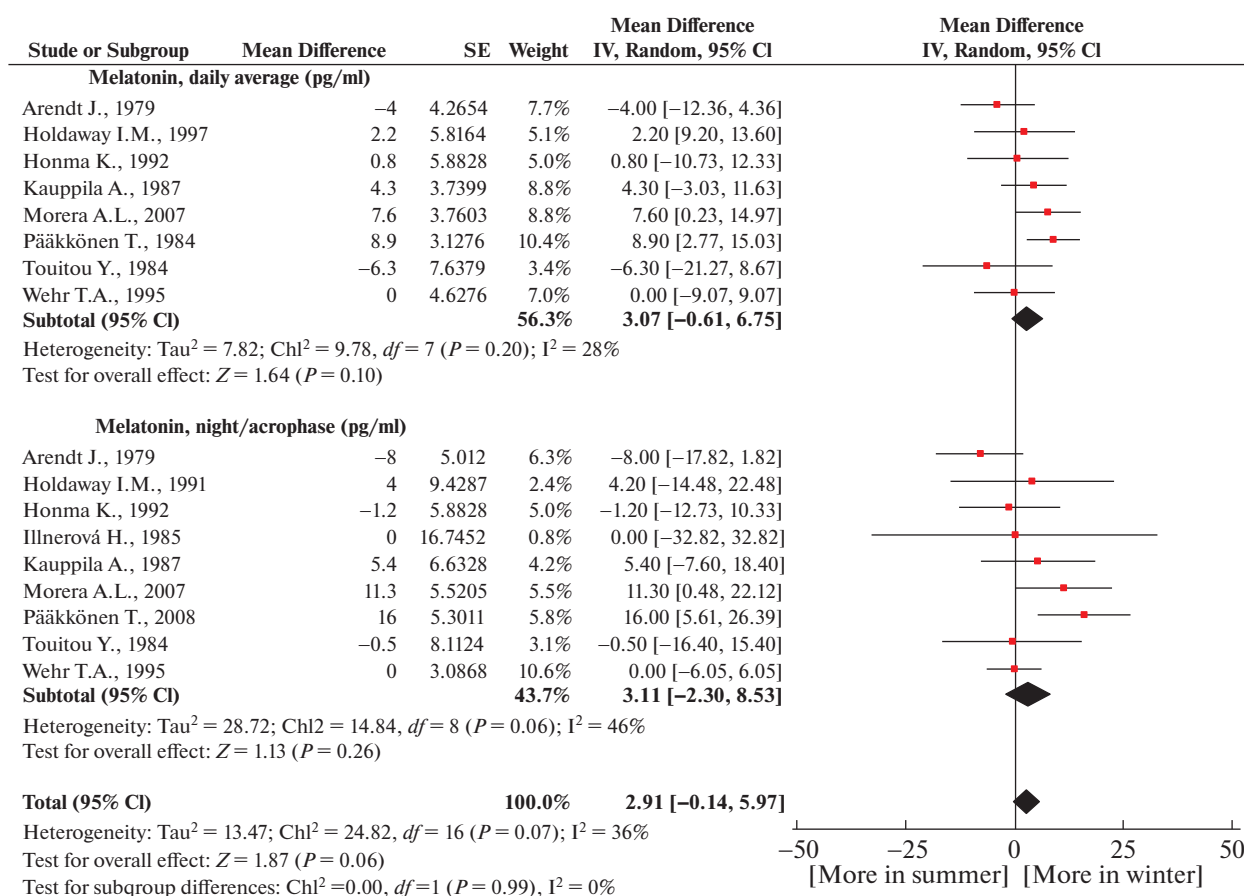


Рис. 2. Сезонная динамика мелатонина (зимний период в сравнении с летним).

нию с летом появляется больше аномальных суточных профилей мелатонина с дополнительным дневным пиком [72]. Таким образом, на чувствительность циркадного профиля мелатонина к фотопериоду будут влиять индивидуальные особенности, возраст, нестабильность и резкие изменения фотопериода, вызванные, например, использованием искусственного освещения. Интересно отметить, что исследование пинеальной железы умерших в разное время года и суток людей показало увеличение уровня пинеального мелатонина в ночное время при длинном дне по сравнению с коротким днем (образцы были собраны в Лексингтоне 38° с.ш. и Амстердаме 52° с.ш.) [73]. Также есть швейцарское исследование, в котором на 47° с.ш. наблюдали у людей минимальный уровень циркулирующего мелатонина весной и осенью, а не летом [25]. Но в исследовании в Саппоро (43° с.ш.), напротив, осенью и весной уровень циркулирующего мелатонина был несколько выше, чем в другие сезоны [35].

С особенностями сезонной динамики мелатонина часто связывают развитие различных патологий. Так, замечено, что жители полярных регионов, для которых характерны “белые” ночи, чаще страдают онкологическими заболеваниями [74,

75]. С другой стороны, длинная “полярная ночь” может быть ассоциирована со снижением риска развития онкологических заболеваний в этот период [75]. В исследовании, проведенном в Новой Зеландии [34], наблюдали у женщин с раком груди более высокий уровень мелатонина не зимой, а летом. Кроме того, с сезонной динамикой мелатонина ассоциированы сезонные аффективные расстройства [76], рассеянный склероз [77], инсулинорезистентность и ожирение [78].

Сезонная динамика пролактина

Исследования сезонной динамики пролактина были проведены в регионах, расположенных между 65° и 32° географическими широтами. И у мужчин, и у женщин уровни пролактина зимой и летом существенно не различались (табл. 3 и рис. 3).

У женщин репродуктивного возраста, проживающих в регионах между 38 и 32 географическими широтами, уровень пролактина был существенно выше весной по сравнению с осенью, различия были значимы для средних за сутки значений гормона, но не для акрофазы (табл. 3 и рис. 4). Нам не удалось выявить сезонную динамику пролактина у

Таблица 2. Сезонная динамика мелатонина

Сравниваемые сезоны Compared seasons		Кол-во исследований Number of studies	Средняя разница Mean difference	I^2 %	Тест на общий эффект Test for overall effect		
1 сезон/выборка season/total	2 сезон/выборка season/total				Rand. or Fix.	Z	P
Мелатонин (мезор за сутки, пг/мл)/Melatonin (mesor per 24 h, pg/mL)							
зима (winter)/128	лето (summer)/126	8	3.07 [−0.61, 6.75]	28	R	1.64	0.10
зима (winter)/40	весна (spring)/40	3	1.58 [−8.06, 11.22]	47	R	0.32	0.75
зима (winter)/40	осень (autumn)/40	3	2.51 [−3.15, 8.17]	13	F	0.87	0.39
осень (autumn)/40	лето (summer)/40	3	−5.09 [−15.98, 5.79]	72	R	0.92	0.36
весна (spring)/40	лето (summer)/40	3	−3.91 [−14.93, 7.11]	63	R	0.70	0.49
весна (spring)/40	осень (autumn)/40	3	1.40 [−8.94, 11.74]	62	R	0.26	0.79
Мелатонин (акрофаза/ночь, пг/мл)/Melatonin (acrophase/night, pg/mL)							
зима (winter)/128	лето (summer)/126	8	3.11 [−2.30, 8.53]	46	R	1.13	0.26
зима (winter)/40	весна (spring)/40	3	3.09 [−3.52, 9.71]	0	F	0.92	0.36
зима (winter)/40	осень (autumn)/40	3	1.37 [−11.11, 13.84]	72	R	0.21	0.83
осень (autumn)/40	лето (summer)/40	3	−4.76 [−19.53, 10.01]	83	R	0.63	0.53
весна (spring)/40	лето (summer)/40	3	−5.47 [−16.56, 5.61]	59	R	0.97	0.33
весна (spring)/40	осень (autumn)/40	3	0.54 [−13.79, 14.87]	76	R	0.07	0.94

Таблица 3. Сезонная динамика пролактина у женщин репродуктивного возраста

Сравниваемые сезоны Compared seasons		Кол-во исследований Number of studies	Средняя разница Mean difference	I^2 %	Тест на общий эффект Test for overall effect		
1 сезон/выборка season/total	2 сезон/выборка season/total				Rand. or Fix.	Z	P
Пролактин (мезор за сутки, нг/мл)/Prolactin (mesor per 24 h, ng/mL)							
зима (winter)/63	лето (summer)/63	4	0.61 [−6.64, 7.87]	84	R	0.17	0.87
зима (winter)/53	весна (spring)/53	3	−2.14 [−11.03, 6.74]	80	R	0.47	0.64
зима (winter)/53	осень (autumn)/53	3	2.46 [−4.44, 9.36]	85	R	0.70	0.48
осень (autumn)/53	лето (summer)/53	3	−1.66 [−4.36, 1.04]	10	F	1.21	0.23
весна (spring)/53	лето (summer)/53	3	2.87 [−0.96, 6.70]	0	F	1.47	0.14
весна (spring)/53	осень (autumn)/53	3	4.53 [0.91, 8.14]	0	F	2.45	0.01
Пролактин (акрофаза/ночь, нг/мл)/Prolactin (acrophase/night, ng/mL)							
зима (winter)/53	лето (summer)/53	3	−4.53 [−21.82, 12.76]	87	R	0.51	0.61
зима (winter)/53	весна (spring)/53	3	−2.00 [−24.90, 20.90]	90	R	0.17	0.86
зима (winter)/53	осень (autumn)/53	3	−1.69 [−7.09, 3.70]	0	F	0.62	0.54
осень (autumn)/53	лето (summer)/53	3	−4.78 [−23.07, 13.51]	88	R	0.51	0.61
весна (spring)/53	лето (summer)/53	3	−0.29 [−15.58, 15.01]	77	R	0.04	0.97
весна (spring)/53	осень (autumn)/53	3	3.51 [−16.62, 23.63]	86	R	0.34	0.73
Пролактин, фолликулярная фаза цикла (утро, нг/мл)/Prolactin, follicular phase of the cycle (morning, ng/mL)							
зима (winter)/99	лето (summer)/95	4	−0.67 [−2.48, 1.14]	0	F	0.72	0.47

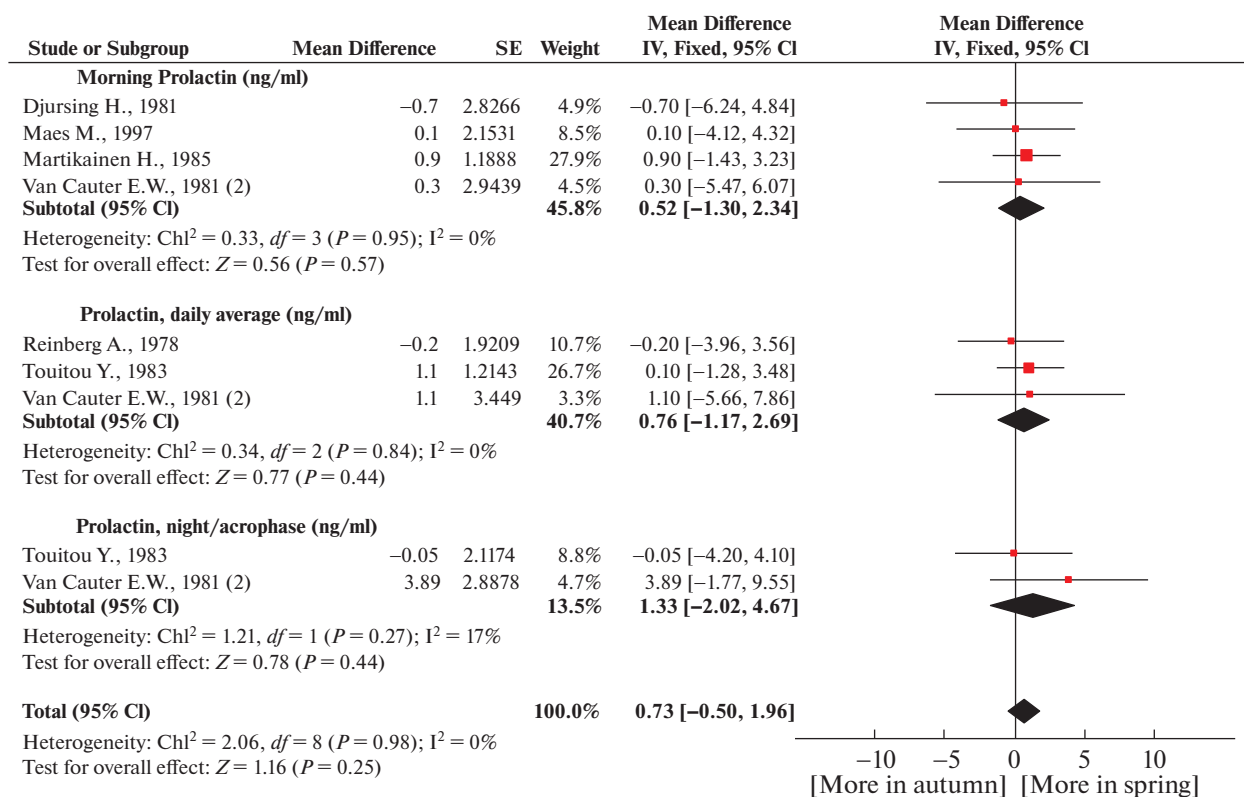


Рис. 3. Сезонная динамика пролактина у мужчин (зимний период в сравнении с летним).

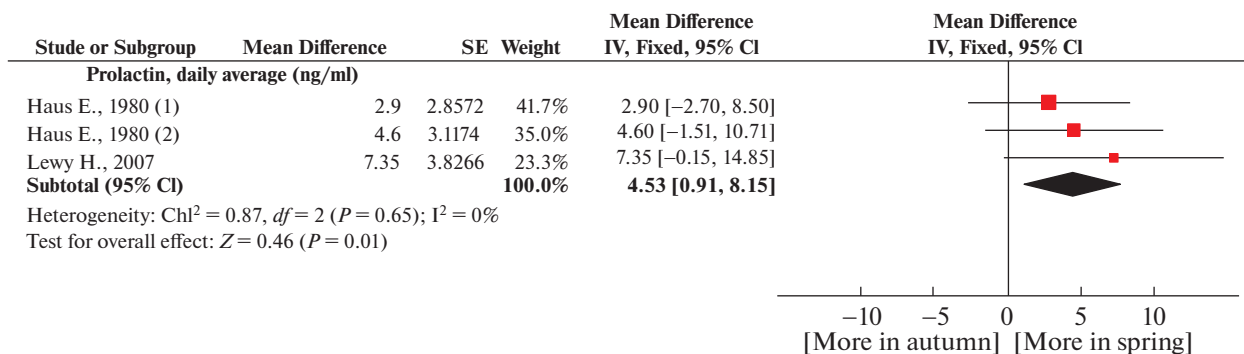


Рис. 4. Сезонная динамика пролактина у женщин репродуктивного возраста (осенний период в сравнении с весенним).

мужчин, но для полноценного статистического анализа было мало исследований (рис. 3). Известно, что уровень пролактина изменяется в течение суток с максимальными значениями ночью, причем амплитуда суточных колебаний пролактина больше у женщин, чем у мужчин [79]. В экспериментальном исследовании с участием мужчин наблюдали максимальный уровень пролактина в акрофазу при длинном дне [68]. Следует отметить, что хотя секреция пролактина регулируется фото-периодом через изменение продолжительности ночной секреции мелатонина, колебания уровня пролактина демонстрируют окологодовую рит-

мичность даже при постоянном фотопериоде. Есть гипотеза, что в клетках *pars tuberalis* существует внутренний обратимый круглогодичный таймер, функционирование которого обеспечивается циркадными генами, экспрессирующими в *pars tuberalis* [80].

Сезонная динамика половых гормонов

Сезонная динамика тестостерона и эстрадиола была исследована в регионах, расположенных между 69 и 44 географическими широтами. Мета-анализ показал, что уровень циркулирующего те-

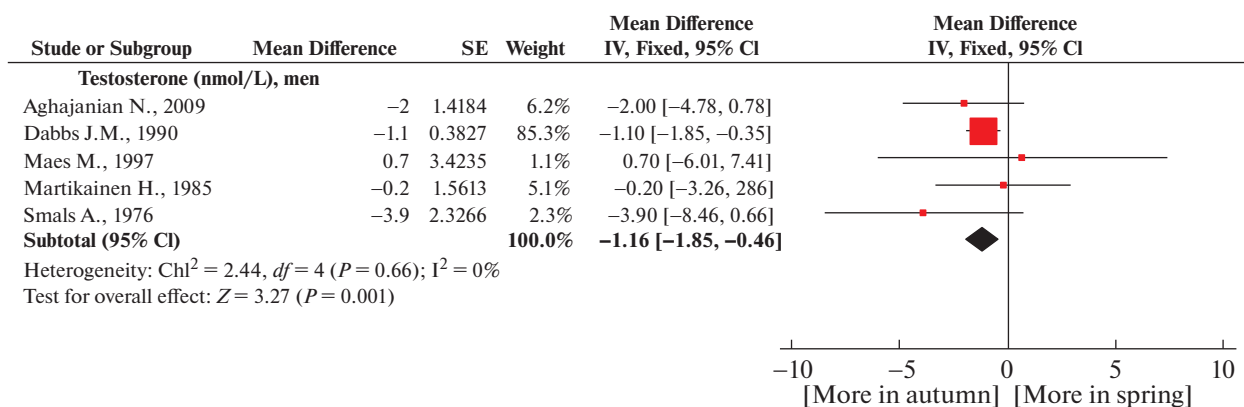


Рис. 5. Сезонная динамика тестостерона у мужчин (осенний период в сравнении с весенним).

тестостерона у мужчин был выше осенью, чем весной (рис. 5, табл. 4). В большом кросс-секционном исследовании в Тромсе (Норвегия), которое мы не включили в наш мета-анализ по причине того, что в нем пробы крови были собраны с 8:00 до 16:00 ч, также был установлен осенний пик циркулирую-

щего тестостерона [67]. Как показал ранее проведенный нами мета-анализ, осенью увеличивается уровень свободных фракций тиреоидных гормонов [3], которые по результатам ряда работ могут способствовать выработке половых гормонов и сперматогенезу у мужчин [81]. Кроме того, высокий

Таблица 4. Сезонная динамика тестостерона (только мужчины) и кортизола (мужчины и женщины)

Сравниваемые сезоны Compared seasons		Кол-во исследований Number of studies	Средняя разница Mean difference	I^2 %	Тест на общий эффект Test for overall effect		
1 сезон/выборка season/total	2 сезон/выборка season/total				Rand. or Fix.	Z	P
Утренний тестостерон (нмоль/л)/Morning testosterone (nmol/L)							
зима (winter)/1303	лето (summer)/1868	7	-0.72 [-2.45, 1.01]	82	R	0.82	0.41
зима (winter)/1098	весна (spring)/903	5	0.47 [-0.71, 1.65]	27	R	0.78	0.44
зима (winter)/1098	осень (autumn)/1069	5	-1.19 [-3.02, 0.65]	52	R	1.27	0.20
осень (autumn)/1069	лето (summer)/1663	5	0.28 [-1.58, 2.14]	47	R	0.30	0.77
весна (spring)/903	лето (summer)/1663	5	-1.25 [-3.56, 1.07]	68	R	1.05	0.29
весна (spring)/903	осень (autumn)/1069	5	-1.15 [-1.84, -0.46]	0	F	3.28	0.001
Кортизол (мезор за сутки, мкг/дл)/Cortisol (mesor per 24 h, mcg/dl)							
зима (winter)/92	лето (summer)/92	6	1.47 [-0.38, 3.32]	74	R	1.56	0.12
зима (winter)/55	весна (spring)/55	3	1.26 [-0.13, 2.4]	0	F	2.18	0.03
зима (winter)/55	осень (autumn)/55	3	0.71 [-0.31, 1.74]	0	F	1.36	0.17
осень (autumn)/55	лето (summer)/55	3	-0.58 [-1.63, 0.47]	0	F	1.08	0.28
весна (spring)/55	лето (summer)/55	3	-0.98 [-2.15, 0.18]	17	F	1.65	0.10
весна (spring)/55	осень (autumn)/55	3	-0.39 [-1.31, 0.52]	0	F	0.84	0.40
Кортизол (акрофаза/утро, мкг/дл)/Cortisol (acrophase/morning, mcg/dl)							
зима (winter)/7503	лето (summer)/7907	16	-0.34 [-1.76, 1.08]	92	R	0.46	0.64
зима (winter)/7159	весна (spring)/7214	9	0.31 [-0.61, 1.23]	53	R	0.67	0.51
зима (winter)/7159	осень (autumn)/7613	9	0.61 [-0.80, 2.03]	86	R	0.85	0.39
осень (autumn)/7613	лето (summer)/7576	9	0.12 [-0.82, 1.06]	77	R	0.24	0.81
весна (spring)/7214	лето (summer)/7576	9	0.48 [-1.23, 2.18]	91	R	0.55	0.58
весна (spring)/7214	осень (autumn)/7613	9	0.38 [-0.86, 1.61]	76	R	0.60	0.55

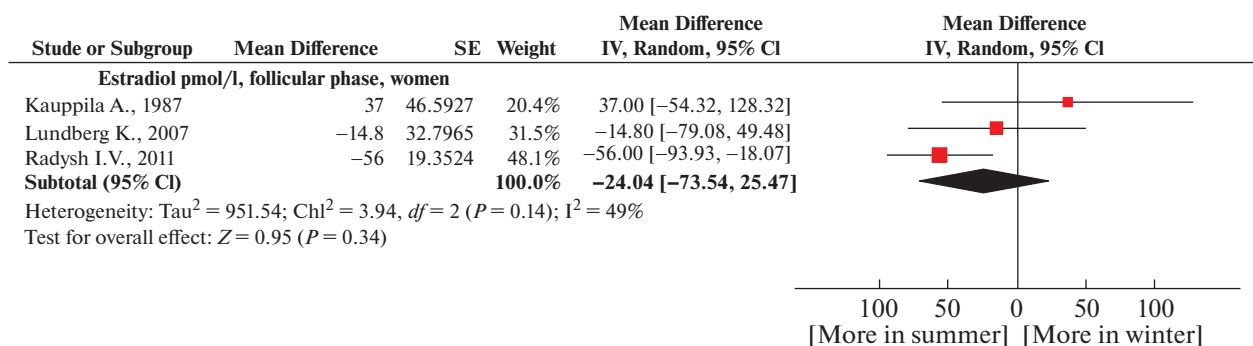


Рис. 6. Сезонная динамика эстрадиола у женщин (зимний период в сравнении с летним).

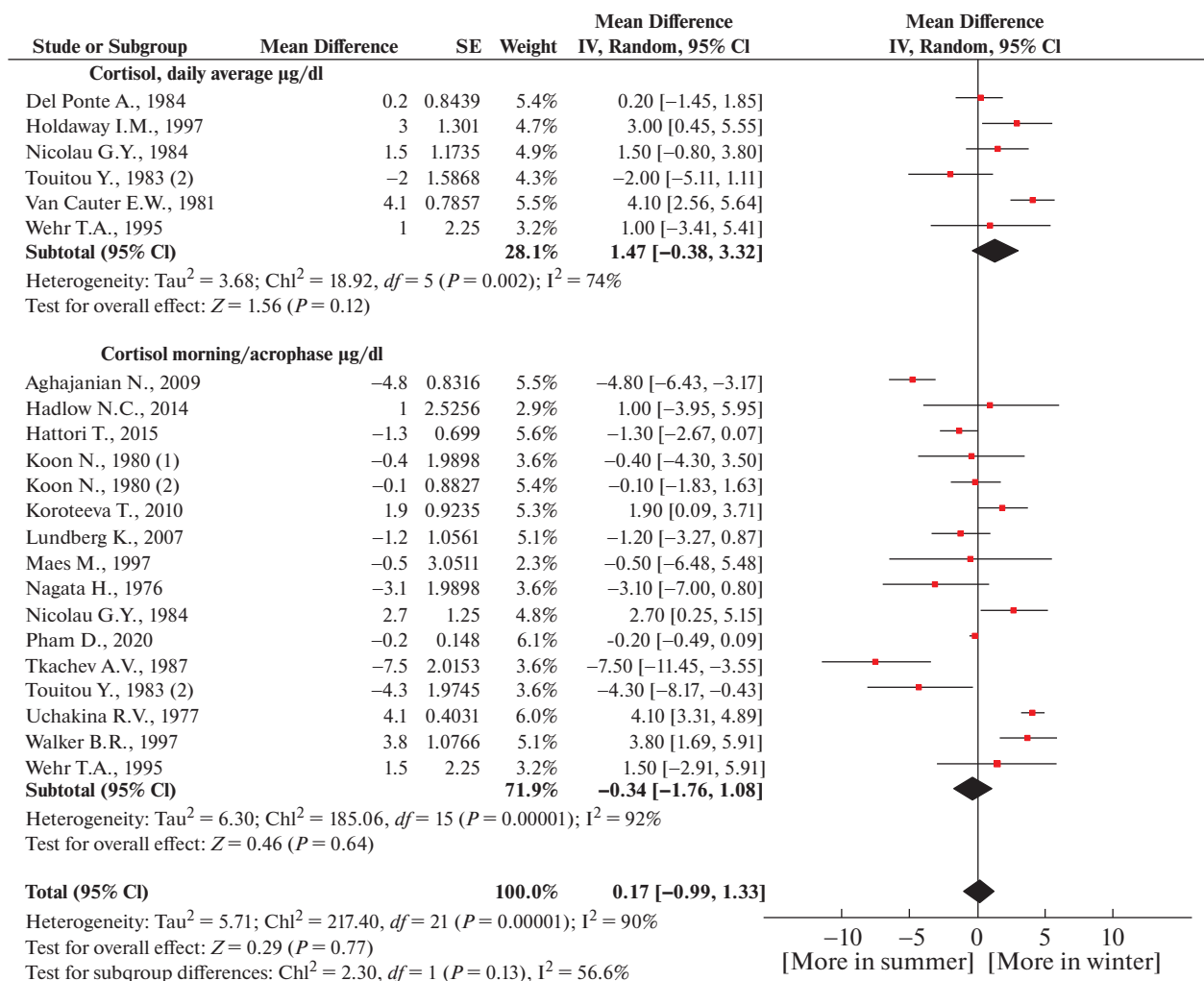


Рис. 7. Сезонная динамика кортизола (зимний период в сравнении с летним).

уровень тестостерона осенью, возможно, отчасти связан с увеличением в холодный сезон концентрации циркулирующих липидов, являющихся предшественниками тестостерона [82–84].

По результатам трех исследований, включенных в наш мета-анализ, уровень эстрадиола у женщин

не показал значимых изменений летом по сравнению с зимой (рис. 6). В работе [85] обнаружили, что летом по сравнению с зимой фолликулы быстрее растут, наблюдается большее количество овуляций, а менструальный цикл укорачивается. Другими S.M. Yie и соавт. установили, что в фолликуляр-

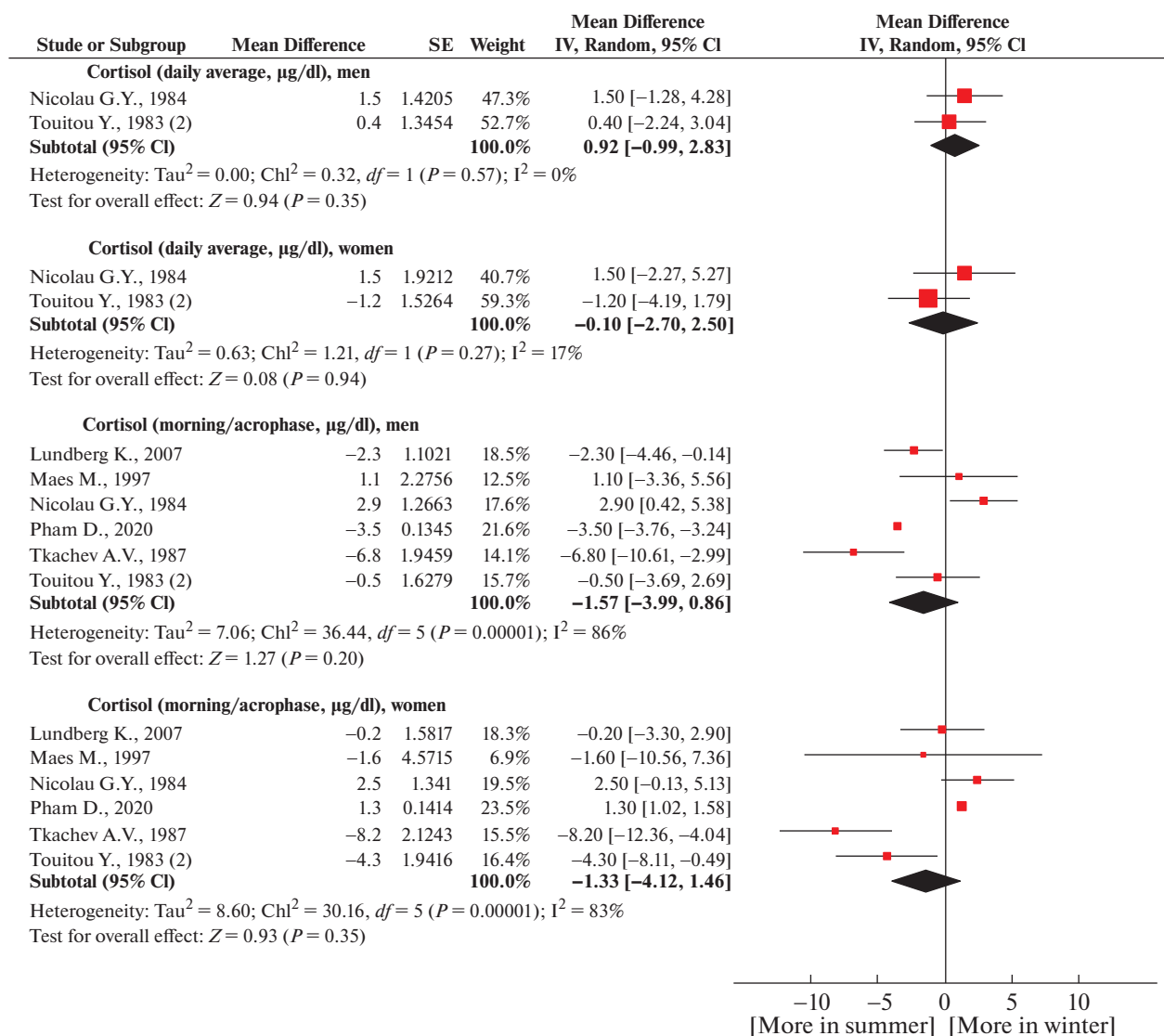


Рис. 8. Зависимость от пола сезонной динамики кортизола.

ной жидкости летом по сравнению с зимой существенно возрастает концентрации эстрадиола, но снижается содержание прогестерона. Кроме того, в фолликулярной жидкости отмечались и сезонные изменения уровня мелатонина с максимумом зимой и минимумом летом [86]. Известно, что мелатонин может синтезироваться экстрапинеально, в том числе в тканях репродуктивных органов, в которых также были обнаружены мелатонинергические рецепторы 1-го и 2-го типа [87, 88]. Мелатонин обладает антиэстрогенным действием, ингибируя фермент ароматазу, который участвует в синтезе эстрогенов из андрогенных предшественников [4].

Сезонная динамика кортизола

Исследования сезонной динамики кортизола были проведены в регионах между 31 и 67 геогра-

фическими широтами (климат от тропического до субарктического). По результатам мета-анализа средний за сутки уровень циркулирующего кортизола был выше зимой, чем весной, значимых различий по уровню кортизола между другими сезонами не было (табл. 4 и рис. 7). По результатам 6 публикаций, в которых одновременно исследовалась сезонная динамика кортизола у мужчин и женщин, значимых различий между полами выявлено не было (рис. 8). Известно, что максимальный уровень кортизола наблюдается утром, но момент акрофазы будет зависеть от фотопериода, т.е. от времени года [6, 68]. Поскольку пробы крови собирались обычно без учета точного момента акрофазы, а в период с 6:00 до 11:00 ч утра, это могло нивелировать сезонные изменения гормона. С другой стороны, исследования в Вашингтоне не показали существенного сезонного смещения циркадного

Таблица 5. Сезонная динамика метеорологических факторов

Регион Region	Температура воздуха Air temperature, °C		Атмосферное давление, гПа Atmosphere pressure, hPa		Относительная влажность Relative humidity, %		ρO ₂ , г/м ³ /g/m ³	
	зима winter	лето summer	зима winter	лето summer	зима winter	лето summer	зима winter	лето summer
Нарьян-мар, Россия Naryan-mar, Russia	-16.0	11.0	1006	1005	95	75	316	283
Линчёпинг, Швеция Linköping, Sweden	-0.5	15.7	995	997	87	70	294	276
Эдинбург, Шотландия Edinburgh, Scotland	5.2	12.3	1000	1003	83	78	289	281
Москва, Россия Moscow, Russia	-5.6	19	995	992	83	68	300	270
Антверпен, Бельгия Antwerp, Belgium	5.3	19.3	1012	1011	81	71	292	276
Париж, Франция Paris, France	5.3	19.7	1005	1003	83	70	290	272
Хабаровск, Россия Khabarovsk, Russia	-17.5	19.8	1008	993	73	79	319	269
Минеральные Воды, Россия Mineralnye Vody, Russia	-2.1	21.4	978	971	84	67	291	262
Бухарест, Румыния Bucharest, Romania	-0.4	21.7	1005	999	88	67	297	269
Саппоро, Япония Sapporo, Japan	-3.6	22.9	1007	1003	70	77	301	268
Вашингтон, США Washington, USA	3.5	25.4	1004	1001	65	67	291	264
Сендай, Япония Sendai, Japan	5.7	28	1008	1006	61	77	291	262
Сеул, Корея Seoul, Korea	-1.1	25.1	1009	994	56	72	296	263
Нагано, Япония Nagano, Japan	-2.0	26.3	952	948	62	75	283	249
Перт, Австралия Perth, Australia	17	35	1014	1006	77	55	281	266

профиля кортизола [63]. Кроме того, было установлено, что внутри сезонов значения кортизола существенно увеличивались в дни с дискомфортной погодой по сравнению с днями с комфортной погодой [59]. Т. А. Wehr и соавт. в экспериментах с участием добровольцев, помещенных в искусственно созданные условия длинного и короткого дня, наблюдали повышение уровня кортизола в акрофазу при коротком дне [68].

Исследования в Австралии показали, что с увеличением географической широты уровень циркулирующего кортизола возрастает [89]. Мы не отметили такой закономерности, средний уровень утреннего кортизола составлял 15.5 мкг/дл у лю-

дей, проживающих как в области высоких, так и в области низких географических широт. Следует учитывать, что на суровость климата оказывает влияние не только широта, но и другие факторы, например континентальность, теплые и холодные морские течения. Так, в Линчёпинге (58° с.ш. 15.3° в.д.) благодаря теплоте течения Гольфстрим зима значительно теплее, чем в Хабаровске (48.3° с.ш. 135° в.д.) (табл. 5). Также наш мета-анализ не показал значимой зависимости сезонной динамики уровня утреннего кортизола от циркуляционных колебаний температуры воздуха, относительной влажности и парциальной плотности кислорода в воздухе (рис. 9). Сезонная динамика

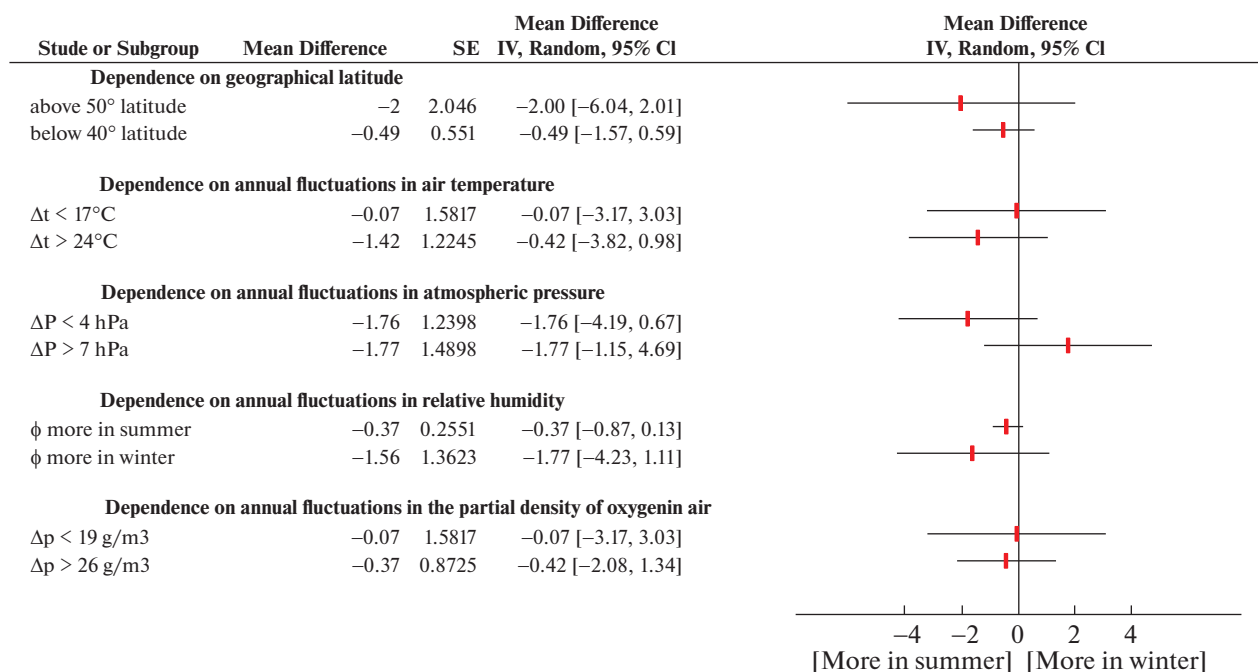


Рис. 9. Зависимость сезонной динамики кортизола (утренние значения, мкг/дл) от географической широты и амплитуды колебаний метеорологических факторов.

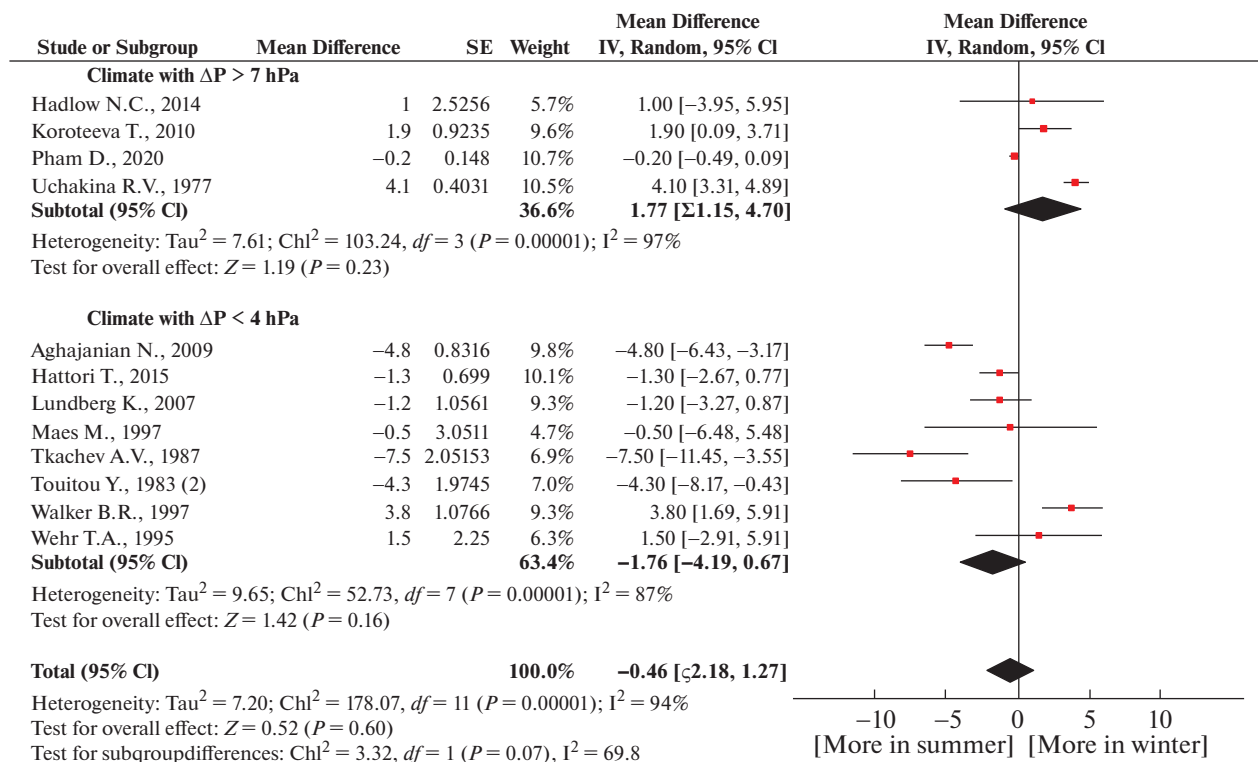


Рис. 10. Зависимость сезонной динамики кортизола (утренние значения, мкг/дл) от цирканнуальной динамики атмосферного давления.

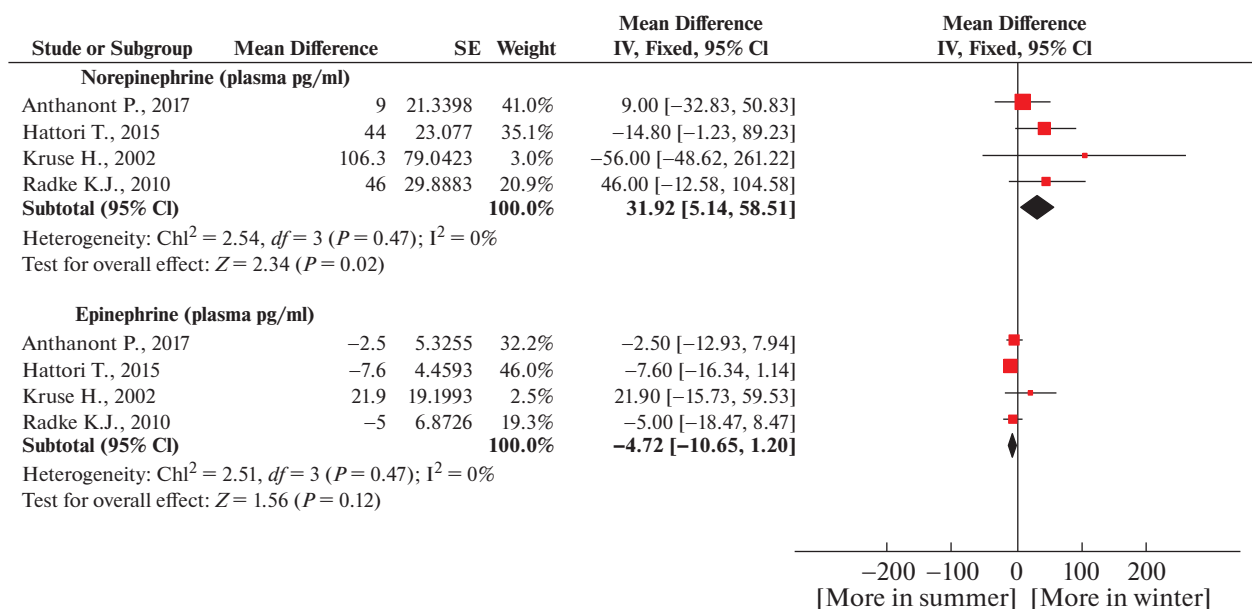


Рис. 11. Сезонная динамика катехоламинов (зимний период в сравнении с летним).

метеорологических факторов в исследуемых регионах представлена в табл. 5.

По итогам нашего мета-анализа тенденция сезонных изменений утреннего кортизола была направлена, как правило, на увеличение его уровня летом по сравнению с зимой (но без значимых изменений), однако в климате с выраженной сезонной динамикой среднемесячного атмосферного давления (с максимальными значениями зимой и минимальными – летом) тренд изменялся на обратный (рис. 9 и рис. 10). Ранее нами было установлено, что в регионах с подобным типом климата имеет место значимое увеличение ТТГ зимой по сравнению с летом, в отличие от регионов, где среднемесячное атмосферное давление существенно не различается зимой и летом [3]. Интересно отметить, что у людей наблюдали положительную корреляцию между уровнем ТТГ и концентрацией кортизола [90]. Есть наблюдения, что у позвоночных, не являющихся млекопитающими, кортикотропин-рилизинг-гормон не только регулирует секрецию глюкокортикоидов, но также может стимулировать секрецию ТТГ [91]. У млекопитающих отмечали способность тиролиберина оказывать влияние на секрецию адреноректорного гормона, но результаты экспериментов были противоречивы [92]. Тем не менее в ряде исследований наблюдали изменение уровня как ТТГ, так и кортизола при колебаниях атмосферного давления, связанных с изменением высоты над уровнем моря [3, 93, 94]. В нашем случае окончательный вывод о влиянии атмосферного давления на сезонную динамику кортизола делать рано, поскольку в наш статистический анализ было включено небольшое количе-

ство исследований и изменения были незначимы (рис. 10).

В ряде работ исследовалась сезонная динамика кортизола при различных патологиях. Было выявлено, что у людей с депрессией уровень кортизола повышен весной и осенью [95].

Сезонная динамика катехоламинов и альдостерона

Исследования сезонной динамики утренних значений катехоламинов у людей были проведены в регионах, расположенных в умеренной зоне. Мета-анализ выявил сезонную динамику циркулирующего норадреналина с максимумом зимой и минимумом летом. Сезонная динамика адреналина не была выражена (рис. 11). Повышение уровня норадреналина зимой также было зафиксировано и при исследовании суточной мочи [96]. Следует отметить, что на уровень мелатонина может оказывать влияние не только длина дня, но также и уровень норадреналина, поскольку мелатонин синтезируется у млекопитающих из серотонина под воздействием фермента N-ацетилтрансферазы, активность которого повышается в темное время суток при стимуляции пинеального адренергических рецепторов норадреналином [97, 98]. Возможно, в том числе, и этот факт, а не только изменение фотопериода, объясняет выраженную сезонную динамику мелатонина, установленную в ряде исследований.

По результатам мета-анализа трех исследований АРП не проявляла сезонной динамики у людей. Уровень альдостерона показал тенденцию увеличения зимой по сравнению с летом (рис. 12).

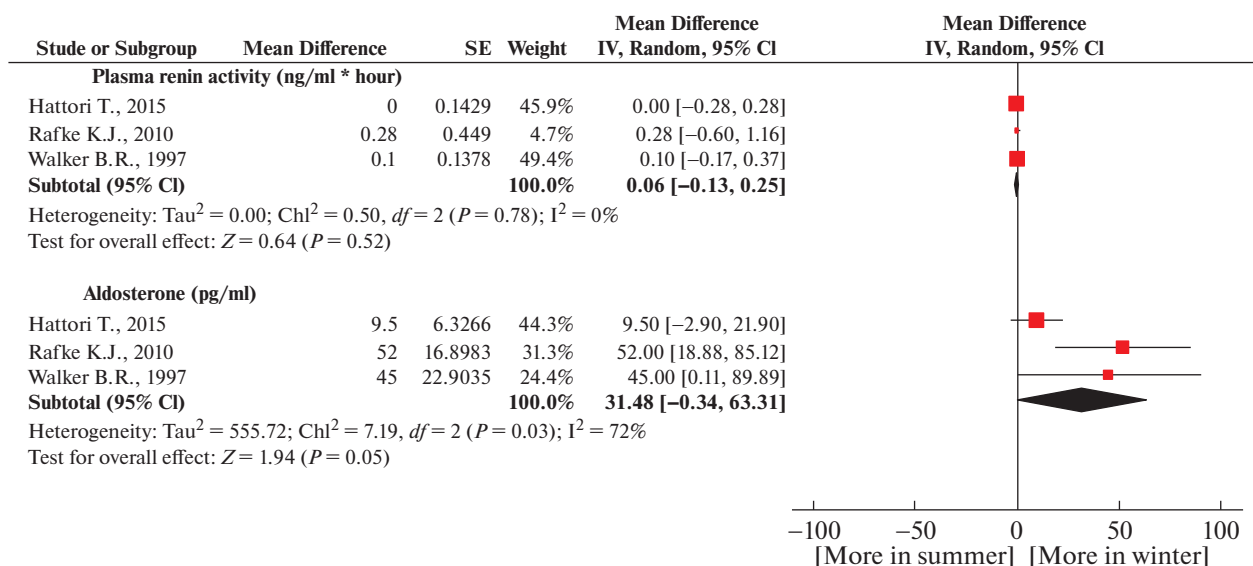


Рис. 12. Сезонная динамика ренина и альдостерона (зимний период в сравнении с летним).

Известно, что максимальное количество обострений сердечно-сосудистых патологий приходится именно на зиму и связано с повышением артериального давления, причиной которого является, в том числе, увеличение уровня норадреналина и альдостерона в холодный сезон [18, 99]. Интересно отметить, что в некоторых исследованиях наблюдали максимальный уровень циркулирующего альдостерона весной [62] и отмечали повышение риска развития альдостерон-зависимой гипертонии в этот сезон [100, 101]. Возможно, это связано с тем, что при длинном дне повышается экспрессия циркадного гена *Per1*, который также ассоциирован с повышением уровня альдостерона и удержанием ионов Na^+ [102, 103]. Кроме этого, синтез альдостерона связывают с циркадным геном *Cry1/2* [104], а экспрессия циркадных генов гладких мышц сосудов может быть активирована ангиотензином II [105].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы представили оценку сезонной динамики по всем четырем сезонам для мелатонина, пролактина (женщины), кортизола и тестостерона. Для остальных гормонов мы сравнили их уровни в крови только зимой и летом ввиду недостаточной информации по другим сезонам. По этой же причине зависимость сезонной динамики гормонов от цирканнуальных колебаний метеорологических факторов представлена только для утренних значений кортизола.

В результате проведенного мета-анализа мы выявили увеличение уровня циркулирующего норадреналина и альдостерона зимой по сравнению с летом, что наряду с установленным ранее увеличени-

ем активности тиреоидных гормонов зимой [3], подтверждает существенное влияние цирканнуальных колебаний температуры воздуха на гормональный статус современного человека. Однако поскольку в ряде исследований была показана сезонная динамика мелатонина, а мета-анализ выявил значимое увеличение весной по сравнению с осенью среднего за сутки уровня пролактина у женщин репродуктивного возраста, нельзя полностью исключить влияние фотопериода на современного человека. Гормональные изменения, в свою очередь, могут вызвать сезонные изменения физиологических параметров и репродуктивной функции, а также повлиять на развитие и обострение отдельных патологий.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Данная работа выполнена за счет собственных средств авторов.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Планирование исследования – Н.В. Кузьменко; сбор и обработка данных – Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс; написание и редактирование манускрипта – Н.В. Кузьменко, В.А. Цырлин.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dardente H., Wyse C.A., Birnie M.J., Dupré S.M., Loudon A.S., Lincoln G.A., Hazlerigg D.G. (2010) A molecular switch for photoperiod responsiveness in mam-

- mals. *Curr Biol* 20 (24): 2193–2198.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2010.10.048>
2. *Dardente H., Hazlerigg D.G., Ebling F.J.* (2014) Thyroid hormone and seasonal rhythmicity. *Front Endocrinol (Lausanne)* 5:19.
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2014.00019/full>
 3. *Kuzmenko N.V., Tsyrlin V.A., Pliss M.G., Galagudza M.* (2021) Seasonal variations in levels of human thyroid-stimulating hormone and thyroid hormones: a meta-analysis. *Chronobiology International*.
<https://doi.org/10.1080/07420528.2020.1865394>
 4. *Tenorio F., Simões Mde J., Teixeira V.W., Teixeira Á.A.* (2015) Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. *Rev Assoc Med Bras* 61 (3):269–274.
<https://doi.org/10.1590/1806-9282.61.03.269>
 5. *Tortonese D.J.* (2016) Intrapituitary mechanisms underlying the control of fertility: key players in seasonal breeding. *Domest Anim Endocrinol* 56 (Suppl): S191–203.
<https://doi.org/10.1016/j.domaniend.2016.01.002>
 6. *Yu K., Deng S.L., Sun T.C., Li Y.Y., Liu Y.X.* (2018) Melatonin Regulates the Synthesis of Steroid Hormones on Male Reproduction: A Rev *Molecules* 23 (2):447.
<https://doi.org/10.3390/molecules23020447>
 7. *Romero L.M.* (2002) Seasonal changes in plasma glucocorticoid concentrations in free-living vertebrates. *Gen Comp Endocrinol* 128 (1):1–24.
[https://doi.org/10.1016/s0016-6480\(02\)00064-3](https://doi.org/10.1016/s0016-6480(02)00064-3)
 8. *Scotti M.A., Rendon N.M., Greives T.J., Romeo R.D., Demas G.E.* (2015) Short-day aggression is independent of changes in cortisol or glucocorticoid receptors in male Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *J Exp Zool A Ecol Genet Physiol* 323 (5):331–341.
<https://doi.org/10.1002/jez.1922>
 9. *Lemos D.R., Downs J.L., Raitiere M.N., Urbanski H.F.* (2009) Photoperiodic modulation of adrenal gland function in the rhesus macaque: effect on 24-h plasma cortisol and dehydroepiandrosterone sulfate rhythms and adrenal gland gene expression. *J Endocrinol* 201 (2): 275–285.
<https://doi.org/10.1677/JOE-08-0437>
 10. *de Bruijn R., Romero L.M.* (2018) The role of glucocorticoids in the vertebrate response to weather. *Gen Comp Endocrinol* 269:11–32.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2018.07.007>
 11. *Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В.* (2015) Влияние долговременной адаптации к холоду на состояние сердечно-сосудистой системы. *Рос. Физиол. Журн. им. И.М. Сеченова* 101(5): 525–537. [Maslov L.N., Naryzhnaia N.V. (2015) Impact of long-term adaptation to cold on the state of cardiovascular system. *Russian Journal of Physiology* 101 (5): 525–537. (In Russ)].
 12. *Sun Z.* (2010) Cardiovascular responses to cold exposure. *Front Biosci (Elite Ed)* 2: 495–503.
<https://doi.org/10.2741/e108>
 13. *Rodriguez H., Filippa V.P., Penissi A., Fogal T., Dominguez S., Piezzi R.S., Scardapane L.* (2013) Seasonal changes in the activity of the adrenal medulla of *Viscacha* (*Lagostomus maximus maximus*). *Anat Rec (Hoboken)* 296 (7): 1089–1095.
<https://doi.org/10.1002/ar.22707>
 14. *Eisermann K., Meier B., Khaschei M., von Holst D.* (1993) Ethophysiological responses to overwinter food shortage in wild European rabbits. *Physiol Behav* 54 (5): 973–980.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90311-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90311-3)
 15. *Baldock N.M., Sibly R.M., Penning P.D.* (1988) Behavior and seasonal variation in heart rate in domestic sheep, *Ovis aries*. *Animal Behaviour* 36 (1): 35–43.
[https://doi.org/10.1016/S0003-3472\(88\)80247-1](https://doi.org/10.1016/S0003-3472(88)80247-1)
 16. *Staples J.F.* (2016) Metabolic Flexibility: Hibernation, Torpor, and Estivation. *Comprehensive Physiology* 6 (2): 737–771.
<https://doi.org/10.1002/cphy.c140064>
 17. *Weil Z.M., Borniger J.C., Cisse Y.M., Abi Salloum B.A., Nelson R.J.* (2015) Neuroendocrine control of photoperiodic changes in immune function. *Front Neuroendocrinol* 37: 108–118.
<https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2014.10.001>
 18. *Rosenthal T.* (2004) Seasonal variations in blood pressure. *Am J Geriatr Cardiol* 13 (5): 267–272.
<https://doi.org/10.1111/j.1076-7460.2004.00060.x>
 19. *Visscher T.L., Seidell J.C.* (2004) Time trends (1993–1997) and seasonal variation in body mass index and waist circumference in the Netherlands. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28 (10): 1309–1316.
<https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802761>
 20. *Portaluppi F., Smolensky M.H., Touitou Y.* (2010) Ethics and methods for biological rhythm research on animals and human beings. *Chronobiol Int* 27 (9–10): 1911–1929.
<https://doi.org/10.3109/07420528.2010.516381>
 21. *Кузьменко Н.В.* (2019) Сезонные колебания атмосферного давления, парциальной плотности кислорода и геомагнитной активности как дополнительные синхронизаторы цирканнуальных ритмов. *Биофизика* 64 (4): 754–766. [Kuzmenko N.V. (2019) Seasonal variations in atmospheric pressure, partial oxygen density and geomagnetic activity as additional synchronizers of circannual rhythms. *Biophysics* 64 (4): 599–609. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0006350919040080>
 22. *Borenstein M., Hedges L.V., Higgins J.P.T., Rothstein H.R.* (2009) *Introduction to Meta-analysis*. Wiley: Chichester.
 23. *Агаджанян Н.А., Радыш И.В., Хисамутдинов А.Ф.* (2009) Липидный и гормональный обмен у здоровых мужчин в различные сезоны года. *Казанский медицинский журнал* 90 (6): 776–779. [Aghajanian N.A., Radysh I.V., Khisamutdinov A.F. (2009) Lipid and hormone metabolism in healthy men in different year seasons. *Kazan medical journal* 90 (6): 776–779. (In Russ)].
<https://cyberleninka.ru/article/n/lipidnyy-i-gormonalnyy-obmen-u-zdorovyh-muzhchin-v-razlichnye-sezony-goda>
 24. *Anthanont P., Levine J.A., McCrady-Spitzer S.K., Jensen M.D.* (2017) Lack of Seasonal Differences in Basal Metabolic Rate in Humans: A Cross-Sectional Study. *Horm Metab Res* 49 (1): 30–35.
<https://doi.org/10.1055/s-0042-107793>
 25. *Arendt J., Wirz-Justice A., Bradtke J., Kornemark M.* (1979) Long-term studies on immunoreactive human melatonin. *Ann Clin Biochem* 16 (6): 307–312.
<https://doi.org/10.1177/000456327901600182>
 26. *Dabbs J.M.* (1990) Age and seasonal variation in serum testosterone concentration among men. *Chronobiol Int* 7 (3): 245–249.
<https://doi.org/10.3109/07420529009056982>

27. *Del Ponte A., Guagnano M.T., Sensi S.* (1984) Time-related behaviour of endocrine secretion: circannual variations of FT3, cortisol, HGH and serum basal insulin in healthy subjects. *Chronobiol Int* 1 (4): 297–300. <https://doi.org/10.3109/07420528409063910>
28. *Depue R.A., Arbisi P., Spoont M.R., Krauss S., Leon A., Ainsworth B.* (1989) Seasonal and mood independence of low basal prolactin secretion in premenopausal women with seasonal affective disorder. *Am J Psychiatry* 146 (8): 989–995. <https://doi.org/10.1176/ajp.146.8.989>
29. *Djursing H., Hagen C., Møller J., Christiansen C.* (1981) Short- and long-term fluctuations in plasma prolactin concentration in normal subjects. *Acta Endocrinol (Copenh)* 97 (1): 1–6. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0970001>
30. *Hadlow N.C., Brown S., Wardrop R., Henley D.* (2014) The effects of season, daylight saving and time of sunrise on serum cortisol in a large population. *Chronobiol Int* 31 (2): 243–251. <https://doi.org/10.3109/07420528.2013.844162>
31. *Hattori T., Munakata M.* (2015) Blood pressure measurement under standardized indoor condition may mask seasonal blood pressure variation in men with mildly elevated blood pressure. *Clin Exp Hypertens* 37 (4): 317–322. <https://doi.org/10.3109/10641963.2014.960975>
32. *Haus E., Lakatua D.J., Halberg F., Halberg E., Cornelissen G., Sackett L.L., Berg H.G., Kawasaki T., Ueno M., Uezono K., Matsuoka M., Omae T.* (1980) Chronobiological studies of plasma prolactin in women in Kyushu, Japan, and Minnesota, USA. *J Clin Endocrinol Metab* 51 (3): 632–640. <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-632>
33. *Holdaway I.M., Mason B.H., Gibbs E.E., Rajasoorya C., Hopkins K.D.* (1991) Seasonal changes in serum melatonin in women with previous breast cancer. *Br J Cancer* 64 (1): 149–153. <https://doi.org/10.1038/bjc.1991.259>
34. *Holdaway I.M., Mason B.H., Gibbs E.E., Rajasoorya C., Lethaby A., Hopkins K.D., Evans M.C., Lim T., Schooler B.* (1997) Seasonal variation in the secretion of mammothrophic hormones in normal women and women with previous breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 42 (1): 15–22. <https://doi.org/10.1023/a:1005743626105>
35. *Honma K., Honma S., Kohsaka M., Fukuda N.* (1992) Seasonal variation in the human circadian rhythm: dissociation between sleep and temperature rhythm. *Am J Physiol* 262 (5 Pt 2): R885–891. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1992.262.5.R885>
36. *Illnerová H., Zvolnsky P., Vaněček J.* (1985) The circadian rhythm in plasma melatonin concentration of the urbanized man: the effect of summer and winter time. *Brain Res* 328 (1): 186–189. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(85\)91342-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(85)91342-3)
37. *Kaupilla A., Kivelä A., Pakarinen A., Vakkuri O.* (1987) Inverse seasonal relationship between melatonin and ovarian activity in humans in a region with a strong seasonal contrast in luminosity. *J Clin Endocrinol Metab* 65 (5): 823–828. <https://doi.org/10.1210/jcem-65-5-823>
38. *Koono N.* (1980) Reciprocal changes in serum concentrations of triiodothyronine and reverse triiodothyronine between summer and winter in normal adult men. *Endocrinol Jpn* 27 (4): 471–476. <https://doi.org/10.1507/endocrj1954.27.471>
39. *Коротеева Т.В., Радыш И.В., Ходорович А.М.* (2010) Сезонные изменения гормонального обмена у женщин разных этнических групп. Вестник РУДН. Серия: Медицина 4: 250–253. [Koroteeva T.V., Radysh I.V., Khodorovich A.M. (2010) Seasonal variation in blood hormone levels in women different ethnic groups. RUDN Journal of Medicine 4: 250–253. (In Russ)].
40. *Kruse H.J., Wieczorek I., Hecker H., Creutzig A., Schellong S.M.* (2002) Seasonal variation of endothelin-1, angiotensin II, and plasma catecholamines and their relation to outside temperature. *J Lab Clin Med* 140 (4): 236–241. <https://doi.org/10.1067/mlc.2002.127169>
41. *Lewy H., Haus E., Ashkenazi I.E.* (2007) Possible linkage between the ability to change the period (tau) of the prolactin and cortisol rhythms in women and breast cancer risk. *Chronobiol Int* 24 (2): 365–381. <https://doi.org/10.1080/07420520701282349>
42. *Lundberg K., Josefsson A., Nordin C.* (2007) Diurnal and seasonal variation of cholecystokinin peptides in humans. *Neuropeptides* 41 (1): 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2006.09.049>
43. *Maes M., Mommen K., Hendrickx D., Peeters D., D'Hondt P., Ranjan R., De Meyer F., Scharpé S.* (1997) Components of biological variation, including seasonality, in blood concentrations of TSH, TT3, FT4, PRL, cortisol and testosterone in healthy volunteers. *Clin Endocrinol (Oxf)* 46 (5): 587–598. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.1881002.x>
44. *Martikainen H., Tapanainen J., Vakkuri O., Leppäluoto J., Huhtaniemi I.* (1985) Circannual concentrations of melatonin, gonadotrophins, prolactin and gonadal steroids in males in a geographical area with a large annual variation in daylight. *Acta Endocrinol (Copenh)* 109 (4): 446–450. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1090446>
45. *Morera A.L., Abreu P.* (2007) Daytime/night-time and summer/winter melatonin and malondialdehyde rhythms: an inverse relationship. *J Pineal Res* 43 (3): 313–314. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079X.2007.00467.x>
46. *Nagata H., Izumiyama T., Kamata K., Kono S., Yukimura Y.* (1976) An increase of plasma triiodothyronine concentration in man in a cold environment. *J Clin Endocrinol Metab* 43 (5): 1153–1156. <https://doi.org/10.1210/jcem-43-5-1153>
47. *Nicolau G.Y., Lakatua D., Sackett-Lundeen L., Haus E.* (1984) Circadian and circannual rhythms of hormonal variables in elderly men and women. *Chronobiol Int* 1 (4): 301–319. <https://doi.org/10.3109/07420528409063911>
48. *Pääkkönen T., Leppäluoto J., Mäkinen T.M., Rintamäki H., Ruokonen A., Hassi J., Palinkas L.A.* (2008) Seasonal levels of melatonin, thyroid hormones, mood, and cognition near the Arctic Circle. *Aviat Space Environ Med* 79 (7): 695–699. <https://doi.org/10.3357/ase.2148.2008>
49. *Pham D.D., Lee J.H., Hong K.H., Jung Y.J., Kim S.J., Leem C.H.* (2020) Seasonal effects on resting energy expenditure are dependent on age and percent body fat. *Clin Nutr* 39 (4): 1276–1283. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.05.021>

50. Radke K.J., Izzo J.L. Jr (2010) Seasonal variation in haemodynamics and blood pressure-regulating hormones. *J Hum Hypertens* 24 (6): 410–416. <https://doi.org/10.1038/jhh.2009.75>
51. Радыш И.В., Коротеяева Т.В., Крайушкин С.С., Ходорович А.М., Журавлева Ю.С. (2011) Адаптивные гормональные изменения у здоровых женщин в различные сезоны года. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета* 1 (37): 91–94. [Radysh I.V., Koroteyeva T.V., Kraiushkin S.S., Hodorovich A.M., Zhuravliova J.S. (2011) Adaptive hormonal changes in healthy women in different seasons. *Journal of VolgSMU* 1 (37): 91–94. (In Russ)].
52. Reinberg A., Lagoguey M., Cesselin F., Touitou Y., Legrand J.C., Delassalle A., Antreassian J., Lagoguey A. (1978) Circadian and circannual rhythms in plasma hormones and other variables of five healthy young human males. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 88 (3): 417–427. <https://doi.org/10.1530/acta.0.0880417>
53. Ruhayel Y., Malm G., Haugen T.B., Henrichsen T., Bjørsvik C., Grotmol T., Saether T., Malm J., Figenschau Y., Rylander L., Levine R.J., Giwercman A. (2007) 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. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67 (1): 85–92. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02843.x>
54. Smals A., Kloppenborg P., Benraad T. (1976) Circannual cycle in plasma testosterone levels in man. *Endocrinol. Metab* 42 (5): 979–982. <https://doi.org/10.1210/jcem-42-5-979>
55. Ткачев А.В., Золкина А.Н. (1987) Сезонная динамика эндокринной функции у человека на Севере. *Физиология человека* 13 (2): 328–330. [Tkachev A.V., Zolkina A.N. (1987) Seasonal dynamics of human endocrine functions in the North. *Fiziol Cheloveka* 13 (2): 328–330. (In Russ)].
56. Touitou Y., Carayon A., Reinberg A., Bogdan A., Beck H. (1983) Differences in the seasonal rhythmicity of plasma prolactin in elderly human subjects: detection in women but not in men. *J Endocrinol* 96 (1): 65–71. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0960065>
57. Touitou Y., Sulon J., Bogdan A., Reinberg A., Sodoyez J.C., Demey-Ponsart E. (1983) Adrenocortical hormones, ageing and mental condition: seasonal and circadian rhythms of plasma 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone, total and free cortisol and urinary corticosteroids. *J Endocrinol* 96 (1): 53–64. <https://doi.org/10.1677/joe.0.0960053>
58. Touitou Y., Fèvre M., Bogdan A., Reinberg A., De Prins J., Beck H., Touitou C. (1984) Patterns of plasma melatonin with ageing and mental condition: stability of nyctohemeral rhythms and differences in seasonal variations. *Acta Endocrinol (Copenh)* 106 (2): 145–151. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1060145>
59. Ушакина П.В. (1977) Сезонные изменения содержания кортикостероидов у практически здоровых молодых людей в условиях муссонного климата Хабаровска. *Проблемы эндокринологии* 23 (1): 52–57. [Uchakina R.V. (1977) Seasonal changes of corticosteroid content in practically healthy young persons under condition of monsoon climate of Khabarovsk. *Probl Endocrinol (Mosk)* 23 (1): 52–57. (In Russ)].
60. Van Cauter E.W., Virasoro E., Leclercq R., Copinschi G. (1981) Seasonal, circadian and episodic variations of human immunoreactive beta-MSH, ACTH and cortisol. *Int J Pept Protein Res* 17 (1): 3–13. <https://doi.org/10.1111/j.1399-3011.1981.tb01962.x>
61. Van Cauter E., L'Hermite M., Copinschi G., Refetoff S., Desir D., Robyn C. (1981) Quantitative analysis of spontaneous variations of plasma prolactin in normal man. *Am J Physiol* 241 (5): E355–363. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1981.241.5.E355>
62. Walker B.R., Best R., Noon J.P., Watt G.C., Webb D.J. (1997) Seasonal variation in glucocorticoid activity in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab* 82 (12): 4015–4019. <https://doi.org/10.1210/jcem.82.12.4430>
63. Wehr T.A., Giesen H.A., Moul D.E., Turner E.H., Schwartz P.J. (1995) Suppression of men's responses to seasonal changes in day length by modern artificial lighting. *Am J Physiol* 269 (1 Pt 2): R173–178. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.269.1.R173>
64. Hata T., Ogihara T., Maruyama A., Mikami H., Nakamaru M., Naka T., Kumahara Y., Nugent C.A. (1982) The seasonal variation of blood pressure in patients with essential hypertension. *Clin Exp Hypertens A* 4 (3): 341–354. <https://doi.org/10.3109/10641968209060747>
65. Kanikowska D., Sato M., Iwase S., Shimizu Y., Nishimura N., Inukai Y., Sugenoja J. (2013) Effects of living at two ambient temperatures on 24-h blood pressure and neuroendocrine function among obese and non-obese humans: a pilot study. *Int J Biometeorol* 57 (3): 475–481. <https://doi.org/10.1007/s00484-012-0574-2>
66. Sato M., Kanikowska D., Sugenoja J., Inukai Y., Shimizu Y., Nishimura N., Iwase S. (2011) Effects of aging on thermoregulatory responses and hormonal changes in humans during the four seasons in Japan. *Int J Biometeorol* 55 (2): 229–234. <https://doi.org/10.1007/s00484-010-0328-y>
67. Svartberg J., Jorde R., Sundsfjord J., Bønaa K.H., Barrett-Connor E. (2003) Seasonal variation of testosterone and waist to hip ratio in men: the Tromsø study. *Endocrinol. Metab* 88 (7): 3099–3104. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-021878>
68. Wehr T.A., Moul D.E., Barbato G., Giesen H.A., Seidel J.A., Barker C., Bender C. (1993) Conservation of photoperiod-responsive mechanisms in humans. *Am J Physiol* 265 (4 Pt 2): R846–857. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1993.265.4.R846>
69. Niehaus M., Lerchl A. (1998) Urinary 6-sulfatoxymelatonin profiles in male Djungarian hamsters (*Phodopus sungorus*) responding and not responding to short-day photoperiods: possible role of elevated daytime levels. *J Pineal Res* 25 (3): 167–171. <https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1998.tb00555.x>
70. Magri F., Locatelli M., Balza G., Molla G., Cuzzoni G., Fioravanti M., Solerte S.B., Ferrari E. (1997) Changes in endocrine circadian rhythms as markers of physiological and pathological brain aging. *Chronobiol Int* 14 (4): 385–396. <https://doi.org/10.3109/07420529709001459>
71. McConnell S.J., Ellendorff F. (1987) Absence of nocturnal plasma melatonin surge under long and short arti-

- cial photoperiods in the domestic sow. *J Pineal Res* 4 (3): 347–348.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-079x.1987.tb00857.x>
72. Danilenko K.V., Koblelev E., Semenova E.A., Aftanas L.I. (2019) Summer-winter difference in 24-h melatonin rhythms in subjects on a 5-workdays schedule in Siberia without daylight saving time transitions. *Physiol Behav* 212:112686.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.112686>
 73. Hofman M.A., Skene D.J., Swaab D.F. (1995) Effect of photoperiod on the diurnal melatonin and 5-methoxytryptophol rhythms in the human pineal gland. *Brain Res* 671 (2): 254–260.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)01339-j](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)01339-j)
 74. Young T.K., Kelly J.J., Friborg J., Soininen L., Wong K.O. (2016) Cancer among circumpolar populations: an emerging public health concern. *Int J Circumpolar Health* 75:29787.
<https://doi.org/10.3402/ijch.v75.29787>
 75. Reiter R.J., Tan D.X., Korkmaz A., Erren T.C., Piekarski C., Tamura H., Manchester L.C. (2007) Light at night, chronodisruption, melatonin suppression, and cancer risk: a review. *Crit Rev Oncog* 13 (4): 303–328.
<https://doi.org/10.1615/critrevoncog.v13.i4.30>
 76. Lewy A.J., Lefler B.J., Emens J.S., Bauer V.K. (2006) The circadian basis of winter depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (19): 7414–7419.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0602425103>
 77. Watad A., Azrielant S., Soriano A., Bracco D., Abu Much A., Amital H. (2016) Association between seasonal factors and multiple sclerosis. *Eur J Epidemiol* 31 (11): 108–1089. 2016.
<https://doi.org/10.1007/s10654-016-0165-3>
 78. Cipolla-Neto J., Amaral F.G., Afeche S.C., Tan D.X., Reiter R.J. (2014) Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res* 56 (4): 371–381.
<https://doi.org/10.1111/jpi.12137>
 79. Roelfsema F., Pijl H., Keenan D.M., Veldhuis J.D. (2012) Prolactin secretion in healthy adults is determined by gender, age and body mass index. *PLoS One* 7 (2): e31305.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0031305>
 80. Lincoln G.A., Andersson H., Hazlerigg D. (2003) Clock genes and the long-term regulation of prolactin secretion: evidence for a photoperiod/circannual timer in the pars tuberalis. *J Neuroendocrinol* 15 (4): 390–397.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2826.2003.00990.x>
 81. Rajender S., Monica M.G., Walter L., Agarwal A. (2011) Thyroid, spermatogenesis, and male infertility. *Front Biosci (Elite Ed)*. 3: 843–855.
<https://doi.org/10.2741/e292>
 82. Doyle J.T., Kinch S.H., Brown D.F. (1965) Seasonal Variation in Serum Cholesterol Concentration. *J Chron Dis* 18: 657–664.
[https://doi.org/10.1016/0021-9681\(65\)90067-6](https://doi.org/10.1016/0021-9681(65)90067-6)
 83. Kreindl C., Olivares M., Brito A., Araya M., Pizarro F. (2014) Variación estacional del perfil lipídico en adultos aparentemente sanos de Santiago, Chile [Seasonal variations in the lipid profile of apparently healthy young adults living in Santiago, Chile]. *Arch Latinoam Nutr* 64 (3): 145–152.
 84. Солонин Ю.Г., Марков А.Л., Бойко Е.Р., Потолыцина Н.Н., Паршукова О.И. (2014) Функциональные показатели у участников спутниковых исследований по проекту “Марс-500” на севере России в разные сезоны года. *Физиология человека* 40 (6): 58–66. [Solonin I.G., Markov A.L., Bojko E.R., Potolitsyna N.N., Parshukova O.I. (2014) Functional indices in participants of the satellite study of the mars-500 project in the russian north during different seasons. *Human Physiology* 40 (6): 634–641. (In Russ)].
<https://doi.org/10.1134/S0362119714050156>
 85. Danilenko K.V., Sergeeva O.Y., Verevkin E.G. (2011) Menstrual cycles are influenced by sunshine. *Gynecol Endocrinol* 27 (9): 711–716.
<https://doi.org/10.3109/09513590.2010.521266>
 86. Yie S.M., Brown G.M., Liu G.Y., Collins J.A., Daya S., Hughes E.G., Foster W.G., Younglai E.V. (1995) Melatonin and steroids in human pre-ovulatory follicular fluid: seasonal variations and granulosa cell steroid production. *Hum Reprod* 10 (1): 50–55.
<https://doi.org/10.1093/humrep/10.1.50>
 87. Acuña-Castroviejo D., Escames G., Venegas C., Díaz-Casado M.E., Lima-Cabello E., López L.C., Rosales-Corral S., Tan D.X., Reiter R.J. (2014) Extrapineal melatonin: sources, regulation, and potential functions. *Cell Mol Life Sci* 71 (16): 2997–3025.
<https://doi.org/10.1007/s00018-014-1579-2>
 88. Olcese J.M. (2020) Melatonin and Female Reproduction: An Expanding Universe. *Front Endocrinol (Lausanne)* 11: 85.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00085>
 89. Hadlow N., Brown S., Wardrop R., Conradie J., Henley D. (2018) Where in the world? Latitude, longitude and season contribute to the complex co-ordinates determining cortisol levels. *Clin Endocrinol (Oxf)* 89 (3): 299–307.
<https://doi.org/10.1111/cen.13754>
 90. Walter K.N., Corwin E.J., Ulbrecht J., Demers L.M., Bennett J.M., Whetzel C.A., Klein L.C. (2012) Elevated thyroid stimulating hormone is associated with elevated cortisol in healthy young men and women. *Thyroid Res* 5 (1): 13.
<https://doi.org/10.1186/1756-6614-5-13>
 91. De Groef B., Van der Geypen S., Darras V.M., Kühn E.R. (2006) Role of corticotropin-releasing hormone as a thyrotropin-releasing factor in non-mammalian vertebrates. *Gen Comp Endocrinol* 146 (1): 62–68.
<https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2005.10.014>
 92. Lim C.T., Khoo B. (2020) Normal Physiology of ACTH and GH Release in the Hypothalamus and Anterior Pituitary in Man. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland H.J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
 93. Sarne D. (2016) Effects of the Environment, Chemicals and Drugs on Thyroid Function. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., Chrousos G., de Herder W.W., Dungan K., Grossman A., Hershman J.M., Hofland H.J., Kaltsas G., Koch C., Kopp P., Korbonits M., McLachlan R., Morley J.E., New M., Purnell J., Singer F., Stratakis C.A., Trencle D.L., Wilson D.P., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.
 94. Woods D.R., Davison A., Stacey M., Smith C., Hooper T., Neely D., Turner S., Peaston R., Mellor A. (2012) The cortisol response to hypobaric hypoxia at rest and post-exercise. *Horm Metab Res* 44 (4): 302–305.
<https://doi.org/10.1055/s-0032-1304322>
 95. Sher L., Oquendo M.A., Galfalvy H.C., Zalsman G., Cooper T.B., Mann J.J. (2005) Higher cortisol levels in

- spring and fall in patients with major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 29 (4): 529–534.
<https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.01.011>
96. *Tsuchihashi T., Uezono K., Abe I., Matsuoka M., Kawasaki T.* (1995) Seasonal variation in 24-h blood pressure pattern of young normotensive women. *Hypertens Res.* 18 (3): 209–214.
<https://doi.org/10.1291/hypres.18.209>
97. *Klein D.C., Sugden D., Weller J.L.* (1983) Postsynaptic alpha-adrenergic receptors potentiate the beta-adrenergic stimulation of pineal serotonin N-acetyltransferase. *Proc Natl Acad Sci USA* 80 (2): 599–603.
<https://doi.org/10.1073/pnas.80.2.599>
98. *Reiter R.J.* (1991) Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions. *Endocr Rev.* 12 (2): 151–180.
<https://doi.org/10.1210/edrv-12-2-151>
99. *Marti-Soler H., Gubelmann C., Aeschbacher S. et al.* (2014) Seasonality of cardiovascular risk factors: an analysis including over 230 000 participants in 15 countries. *Heart* (19): 1517–1523.
<https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305623>
100. *Hermida-Dominguez R.C., Halberg F.* (1984) Assessment of the risk of mesor-hypertension. *Chronobiologia* 11 (3): 249–262.
101. *Кузьменко Н.В., Плисс М.Г., Цырлин В.А.* (2017) Связь между временем года и развитием вазоренальной гипертензии. Артериальная гипертензия 23 (6): 561–573. [Kuzmenko N.V., Pliss M.G., Tsyrlin V.A. (2017) The relationship between the season of the year and the vasorelational hypertension occurrence. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension* 23 (6): 561–573. (In Russ)].
<https://doi.org/10.18705/1607-419X-2017-23-6-561-573>
102. *Sumová A., Sládek M., Jác M., Illnerová H.* (2002) The circadian rhythm of Per1 gene product in the rat supra-chiasmatic nucleus and its modulation by seasonal changes in daylength. *Brain Res* 947 (2): 260–270.
[https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(02\)02933-5](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(02)02933-5)
103. *Richards J., Cheng K.Y., All S., Skopis G., Jeffers L., Lynch I.J., Wingo C.S., Gumz M.L.* (2013) A role for the circadian clock protein Per1 in the regulation of aldosterone levels and renal Na⁺ retention. *Am J Physiol Renal Physiol* 305 (12): F1697–1704.
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00472.2013>
104. *Doi M., Takahashi Y., Komatsu R., Yamazaki F., Yamada H., Haraguchi S., Emoto N., Okuno Y., Tsujimoto G., Kanematsu A., Ogawa O., Todo T., Tsutsui K., van der Horst G.T., Okamura H.* (2010) Salt-sensitive hypertension in circadian clock-deficient Cry-null mice involves dysregulated adrenal Hsd3b6. *Nat Med* 16 (1): 67–74.
<https://doi.org/10.1038/nm.2061>
105. *Nonaka H., Emoto N., Ikeda K., Fukuya H., Rohman M.S., Raharjo S.B., Yagita K., Okamura H., Yokoyama M.* (2001) Angiotensin II induces circadian gene expression of clock genes in cultured vascular smooth muscle cells. *Circulation* 104 (15): 1746–1748.
<https://doi.org/10.1161/hc4001.098048>

SEASONAL DYNAMICS OF MELATONIN, PROLACTIN, SEX HORMONES AND ADRENAL HORMONES IN HEALTHY PEOPLE: A META-ANALYSIS

N. V. Kuzmenko^{a,b,#}, V. A. Tsyrlin^a and , and M. G. Pliss^{a,b}

^a *Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia*

^b *Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia*

[#] *e-mail: nat.kuzmencko2011@yandex.ru*

At present, most researchers believe that circannual fluctuations in the functioning of the human body relate not so much to fluctuations in melatonin levels as to changes in the ambient temperature. The goal of this work was to study the seasonal dynamics of melatonin, prolactin, sex hormones and adrenal hormones in healthy people by a meta-analysis of publications and, based on its outcome, to draw a conclusion on the influence of the photoperiod and air temperature on seasonal changes in the functioning of the organism of present-day humans. Using Review Manager 5.3, we carried out a meta-analysis of 31 panel and 12 cross-sectional studies devoted to the seasonal dynamics of circulating hormones. We found that the level of circulating norepinephrine and aldosterone increases in winter compared to summer, which, along with the previously established winter increase in the activity of thyroid hormones, corroborates the significant effect of circannual fluctuations in air temperature on the hormonal status of present-day humans. However, since a number of studies have shown the seasonal dynamics of melatonin, while meta-analysis revealed a significant increase in the average daily prolactin level in women of reproductive age in spring compared to autumn, the influence of the photoperiod on our contemporaries cannot be ruled out completely. Hormonal changes, in turn, can cause seasonal changes in physiological parameters and reproductive functions, as well as affect the development and exacerbation of certain pathologies.

Keywords: melatonin, prolactin, cortisol, catecholamines, aldosterone, testosterone, estradiol, season