

39. Ратманов П.Э. Медицинское страхование на Дальнем Востоке в 20-е годы / П.Э. Ратманов, Н.А. Капитоненко, В.В. Захарченко // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. – 2000. – №6. – С. 53-54.

Ratmanov P.E. Health insurance in the Far East in the 20s / P.E. Ratmanov, N.A. Kapitonenko, V.V. Zakharchenko // Problems of social hygiene, healthcare and medical history. – 2000. – №6. – p. 53-54.

40. Ратманов П.Э. Из истории русского зубо-врачебного образования в Харбине в первой половине XX века. / П.Э. Ратманов // Российский стоматологический журнал. – 2008. – №3. – С.65- 67.

Ratmanov P.E. From the history of Russian dental education in Harbin in the first half of XX century / P.E. Ratmanov // Russian Journal of Dentistry. – 2008. №3. – p.65- 67.

41. Симановская Е.Ю. Становление стоматологии на Западном Урале / Е.Ю. Симановская // Стоматология. – 1976. – №1. – С.86-89.

Simanovskaja E.Ju. Formation of dentistry in the Western Urals / E.Ju. Simanovskaja // Dentistry. – 1976. – №1. – p.86-89.

42. Сковрцова В. Выступление министра

здравоохранения на Первом национальном съезде врачей. Режим доступа: <http://правительство РФ/docs/21008>

Skvortsova V. Speech of Minister of Health at the First National Congress of the doctors. Retrieved from: <http://правительство РФ/docs/21008>

43. Троянский Г.Н. История развития советской ортопедической стоматологии / Г.Н. Троянский. – М., 1975. – 140 с.

Trojanskij G.N. History of Soviet prosthetic dentistry / G.N. Trojanskij. – М., 1975. – 140 p.

44. Троянский Г.Н. История советской стоматологии / Г.Н. Троянский. – М., 1983. – 144 с.

Trojanskij G.N. The history of Soviet dentistry / G.N. Trojanskij. – М., 1983. – 144 p.

45. Троянский Г.Н. Зубоврачебная помощь в земской медицине / Г.Н. Троянский, А.В. Белопоткова // Сб.науч. тр. НИИ им. Н.А. Семашко. – М., 1991. – С.79-80.

Trojanskij G.N. Dental care in the zemskaja medicine / G.N. Trojanskij, A.V. Belopotkova // Article of Research Institute N.A. Semashko. – М., 1991. – P.79-80.

46. Чабан А.В. Основные направления развития стоматологической помощи в Хабаровс-

ком крае в условиях рынка / А.В. Чабан // Сб. науч. тр. «Актуальные вопросы современной пародонтологии» IX Дальневосточный международный симпозиум стоматологов. – Владивосток, 2001. – С.34-36.

Chaban A.V. The main directions of development of dental care in the Khabarovsk Krai in the market conditions / A.V. Chaban // Proc. scientific conference "Topical Issues of Periodontology" IX International Symposium Far dentists. – Vladivostok, 2001. – p.34-36.

47. Шомас Ю.К. Руководство дальневосточной партийной организации развитием народного здравоохранения (1922-1928гг.): автореф. дис. ... канд. ист. наук / Шомас Ю.К. – Томск, 1970. – 25с.

Shomas Ju.K. Guide of the Far East party organization by the development of public health (1922 - 1928): Thesis. / Ju.K. Shomas. – Tomsk, 1970. – 25 p.

48. Щупак Б.Н. Из истории здравоохранения в Камчатской области / Б.Н. Щупак // Советское здравоохранение. – 1962. – № 5. – С.71-73.

Shchupak B.N. From the history of health care in the Kamchatka Region / B.N. Shchupak // Soviet healthcare. – 1962. – № 5. – p.71-73.

Н.П. Гончаров, Г.В. Кация, С.С. Находкин, Т.Е. Бурцева, С.А. Федорова

УДК 612.018:612.45+577.171.5:577.175.5

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН: БИОМАРКЕР ВОЗРАСТНОГО СТАРЕНИЯ. БИОСИНТЕЗ И МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ

В обзоре представлены и обобщены результаты исследований последних лет по дегидроэпиандростерону (ДГЭА), играющему важную роль в регуляции продолжительности жизни. В процессе онтогенеза содержание ДГЭА и ДГЭА-сульфата неуклонно снижается. В то же время механизмы регуляции секреции этих гормонов и факторы, определяющие их возрастную динамику, остаются во многом не расшифрованы. В работе рассмотрены различные механизмы регуляции адrenaльной секреции ДГЭА и ДГЭА-сульфата с участием аденокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина, лютеинизирующего гормона и инсулина.

Ключевые слова: андрогены, ДГЭА, АКТГ, старение, гормональная регуляция.

This review presents and summarizes the results of recent studies on dehydroepiandrosterone (DHEA) which plays an important role in longevity regulation. During ontogenesis DHEA and DHEA-sulfate content steadily declines. At the same time, the mechanisms regulating secretion of these hormones and factors determining their age dynamics remain largely unsolved. The paper presents different mechanisms of regulation of adrenal secretion of DHEA and DHEA-sulfate involving adrenocorticotrophic hormone (ACTH), prolactin, luteinizing hormone and insulin.

Keywords: androgens, DHEA, ACTH, senescence, hormonal regulation.

За последние годы резко возрос интерес к дегидроэпиандростерону (ДГЭА). Опубликовано более 30 тыс. работ. Это связано с накоплением

широкого спектра информации о способности дегидроэпиандростерона снижать риск развития ряда патологий сопутствующих старению. Установлено наличие отрицательной связи между уровнем ДГЭА и ожирением, уровнем холестерина в составе липопротеинов в крови, вероятностью риска развития сердечно-сосудистой патологии, рака молочной железы и остеопороза.

Свободная (ДГЭА) и сульфатная (ДГЭА-С) формы ДГЭА синтезируются и секретируются сетчатой зоной коркового слоя надпочечников. Биологическая загадка: ДГЭА синтезируется только надпочечниками приматов, у человека и всех видов обезьян. Выброс ДГЭА на протяжении суток повторяет динамику кортизола и аденокортикотропного гормона (АКТГ). С возрастом амплиту-

да импульсов выброса ДГЭА снижается с 74% в молодом возрасте до 45% у пожилых людей [36].

ДГЭА-сульфат циркулирует в периферической крови в самой высокой концентрации из всего спектра стероидов, включая кортизол. Концентрация ДГЭА-С в крови у здоровых мужчин превышает содержание тестостерона в 200-1000 раз, а у женщин его содержание в 5000-25000 раз больше, чем 17β-эстрадиола. У мужчин в возрасте 25-30 лет его уровень в крови достигает 6-8 мкмоль/л, в дальнейшем продукция стероида падает и к 80 годам содержание плазменного ДГЭА-С не превышает 1,0-1,5 мкмоль/л [11,31,34,35] Наиболее высокая скорость падения концентрации ДГЭА и ДГЭА-С приходится на возраст от 50

ГОНЧАРОВ Николай Петрович – д.м.н., проф., зав. лаб. ФГБУ «Эндокринологический центр» Мин-ва здравоохранения РФ, goncharov@endocrincentr.ru; **КАЦИЯ Гулина Викторовна** – д.м.н., гл. н.с. ФГБУ «Эндокринологический центр» Мин-ва здравоохранения РФ, dmemo@rambler.ru; **НАХОДКИН Сергей Сергеевич** – м.н.с. Ин-та естественных наук СВФУ им. М.К. Аммосова, sergnahod@mail.ru; **БУРЦЕВА Татьяна Егоровна** – д.м.н., зам. директора ЯНЦ КМП СО РАМН; **ФЕДОРОВА Сардана Аркадьевна** – д.б.н., зав. лаб. ЯНЦ КМП СО РАМН, зав. лаб. Ин-та естеств. наук СВФУ, sardanafedorova@mail.ru.

до 60 лет. Метаболический клиренс сульфатной формы стероида достигает 15 л/день. А суточная продукция в цветущем репродуктивном возрасте 25-30 мг. Период полувыведения гормона 8-10 ч, а свободной формы – не более 30 мин. Содержание ДГЭА-С на протяжении суток не претерпевает существенных колебаний, оставаясь стабильным в течение дня и ночной период. Это можно объяснить замедленным метаболическим клиренсом. В то же время его свободная форма имеет достаточно четкие суточные колебания в молодом возрасте, снижаясь к 16-17 ч. Суточные колебания ДГЭА повторяют в значительной степени суточный ритм кортизола [1]. Для ДГЭА-С характерны половые различия – у женщин его концентрация на 15-20% ниже, чем у мужчин, паритетных по возрасту. Вместе с тем возрастное падение продукции ДГЭА-С у женщин имеет такую же закономерность, как и у мужчин. По некоторым данным [32], у молодых женщин уровень ДГЭА выше, чем у мужчин аналогичного возраста. После 50 лет половые различия в плазменной концентрации исчезают. В то же время для сульфатной формы ДГЭА половые различия в молодом возрасте отсутствуют, а в возрасте после 50 лет его уровень у женщин значительно ниже, чем у мужчин. Вне зависимости от пола для ДГЭА-С характерны выраженные индивидуальные колебания. Некоторые авторы объясняют это генетическими факторами [6]. Мы полагаем, что это может быть также связано со стрессорными ситуациями, обусловленными острыми и хроническими заболеваниями, которые могут соответственно активировать и ингибировать продукцию стероида. ДГЭА-С, в отличие от свободной формы, имеет высокую аффинность к альбумину, и эта связь прочная. В отличие от глюкокортикоидов, тестостерона и эстрадиола ДГЭА не имеет своего специфического транспортного белка, а связывается на 90% альбумином, и только небольшая часть циркулирующего ДГЭА связывается глобулином.

В отличие от сульфатной формы свободный ДГЭА циркулирует в крови в значительно меньшей концентрации, в пределах 14-50 нмоль/л. Возрастная динамика свободного ДГЭА такая же, как и у сульфата стероида. К 80 годам его уровень в основном не превышает 5 нмоль/л. Метаболический клиренс свободной формы составляет 1700 л/день. В молодом возрасте его продукция колеблется от 2 до 7 мг/сутки

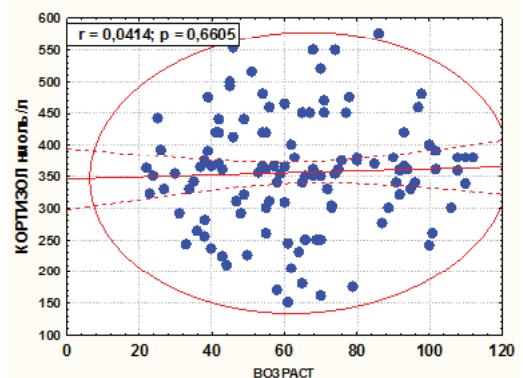
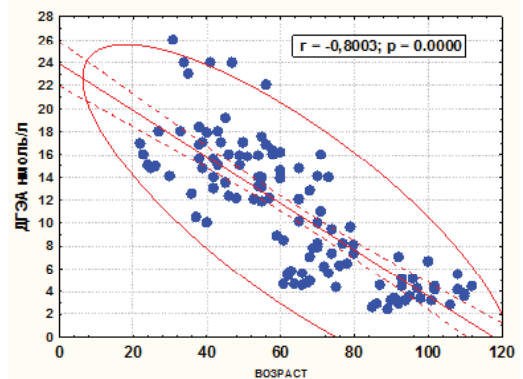
[5,25,26], а период полураспада не превышает 8-30 мин.

Нами были проведены исследования по изучению динамики содержания надпочечниковых андрогенов (андростендиона и дегидроэпиандростерона) у мужчин различных возрастных групп, проживающих на Кавказе, включая группу долгожителей (по классификации ВОЗ) 90-112 лет [18]. В исследуемую когорту вошли только клинически здоровые мужчины.

Заметное снижение уровня андростендиона наблюдается в период 20-75 лет, в среднем на 55%. В дальнейшем содержание гормона стабилизируется на уровне 8-10 нмоль/л и у долгожителей составляет 10,6 нмоль/л по сравнению с 19 нмоль/л у молодых мужчин. Наряду с андрогенами с возрастом прогрессивно снижается уровень предшественников: прегненолона (бета коэф.=-0,58 $P=0,000$), прогестерона (бета коэф.=-0,27 $P=0,003$), 17 α -гидроксипрегненолона, (бета коэф.=-0,78 $P=0,000$), 17 α -гидроксипрогестерона (бета коэф.=-0,74, $P=0,000$). Медиана содержания ДГЭА у обследованных мужчин прогрессивно снижалась с 17 нмоль/л у мужчин 20-35 лет до 4 нмоль/л у долгожителей. Согласно нашим результатам, количественная зависимость содержания ДГЭА от возраста у клинически здоровых мужчин (бета коэф. =-0,80, $P=0,000$) подчиняется уравнению линейной регрессии ДГЭА= 23,23 – 0,1947 x возраст мужчины. Вместе с тем содержание жизненно важного адаптивного гормона кортизола поддерживается на постоянном уровне у всех возрастных групп, включая долгожителей (рисунок). Возрастное снижение уровня андрогенов и предшественников как бы отражает тенденцию к общему угасанию функциональной активности надпочечных желез.

В настоящее время принято считать, что АКГГ контролирует биосинтез надпочечниковых андрогенов ДГЭА, ДГЭА-С и андростендиона. Убедительным аргументом служат результаты экспериментальных исследований с гипопитуитаризмом. В этом случае происходит атрофия не только пучковой, но и сетчатой зоны, и вес надпочечников уменьшается на 50% [5]. В то же время у гипопитуитаризма введение экзогенного АКГГ сопровождается

восстановлением продукции только кортизола, а секреция ДГЭА и ДГЭА-С не изменяется [13]. Участие АКГГ в регуляции секреции ДГЭА подтверждается результатами экспериментов на другой модели приматов – самцах павианов гамадрилов, содержание ДГЭА у которых сопоставимо с уровнем гормона взрослых мужчин (20-40 нмоль/л). Острый эффект АКГГ при внутривенном введении наряду со стимуляцией кортизола и предшественников надпочечниковых гормонов вызывает подъем уровня ДГЭА в крови, хотя прирост концентрации последнего выражен слабее. При повторном воздействии пролонгированного препарата стимулирующий эффект АКГГ на секрецию ДГЭА возрастает. Если в ответ на 1-ю инъекцию АКГГ максимальный уровень ДГЭА достигал 48 нмоль/л, то на 5-ю – 100 нмоль/л. После обработки обезьян АКГГ повышение реакции ДГЭА проявляется и в ответ на действие эндогенного тропного гормона во время иммобилизационного стресса. Амплитуда максимального прироста кортизола в ответ на действие стресс-фактора до и после обработки АКГГ практически не отличалась (530 $\pm$ 237 и 570 $\pm$ 124 нмоль/л), а ДГЭА – возрастала в два раза (24 $\pm$ 7 и 67 $\pm$ 14 нмоль/л соответственно) [3].



Сравнительная динамика содержания ДГЭА и кортизола в крови мужчин различных возрастных групп, включая долгожителей

Вместе с тем существуют значимые количественные различия в реакции отдельных зон коры надпочечников на введение АКТГ. Выброс кортизола возрастает в десятки раз, тогда как секреция надпочечниковых андрогенов только в несколько раз, при этом более выражено возрастает секреция ДГЭА, а не андростендиона и его предшественника 17 α -гидроксипрогестерона, т.е. происходит активация стероидогенеза по пути прегненолон $\rightarrow$ 17 α -гидроксипрегненолон $\rightarrow$ ДГЭА.

Степень активации стероидогенеза в сетчатой зоне при введении АКТГ детерминирована возрастом. До начала пубертата она минимальная, в начальный период пубертата она нарастает, а по завершению периода пубертации активация синтеза надпочечниковых андрогенов сопоставима с возрастной группой 25-30 лет, когда их базальная продукция достигает максимальных значений. С возрастом выраженность реакции сетчатой зоны несколько снижается. Существуют различия в реакции надпочечников на однократное и продолжительное, в течение нескольких дней, введение АКТГ. Последнее сопровождается повышением секреции наряду с ДГЭА и его сульфатной формы [26].

Ряд клинических ситуаций иллюстрируют важную роль АКТГ в контроле синтеза ДГЭА. Например, длительная терапия ряда соматических заболеваний глюкокортикоидами, которая, как известно, сопровождается подавлением секреции АКТГ и кортизола, вызывает также подавление секреции ДГЭА [14].

При врожденной дисфункции коры надпочечников генетические нарушения приводят к снижению активности различных ферментных систем стероидогенеза, в результате падает секреция кортизола и как следствие повышается секреция АКТГ. Последнее, в свою очередь, активирует образование и секрецию ДГЭА и предшественников стероидогенеза, таких как 17 α -гидроксипрогестерон, 17 α -гидрооксипрегненолон и др. Такая закономерность характерна для частичного дефекта 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы, 21-гидроксилазы, но не для дефицита 11 β -гидроксилазы. В последнем случае синтез ДГЭА даже снижается. Терапия этих больных производными кортизола ингибирует повышенную продукцию АКТГ, при этом синтез надпочечниковых андрогенов, в частности ДГЭА, также падает. Динамика подавления кортикостероидов, включая ДГЭА и ДГЭА-С, при введении, напри-

мер, дексаметазона и их восстановления после отмены происходит с разной скоростью. Кортизол возвращается к исходному уровню быстрее, чем ДГЭА и ДГЭА-С, что указывает на наличие дополнительного фактора, регулирующего наряду с АКТГ стероидогенез в сетчатой зоне аденоидных желез.

Другой моделью, иллюстрирующей участие альтернативной системы в регуляции синтеза надпочечниковых андрогенов, является болезнь Иценко-Кушинга (БИК). Уровень циркулирующего кортизола высокий, содержание ДГЭА-АС может повышаться, а свободная форма снижается [1]. В этом случае наглядно проявляется диссоциация в активности биосинтеза стероидов в пучковой и сетчатой зонах. Возможно, это объясняется ингибирующим влиянием избыточного количества кортизола на активность ферментных систем по пути прегненолон $\rightarrow$ 17-оксипрегненолон $\rightarrow$ ДГЭА. Возможно также его активирующее влияние на сульфотрансферазу, т.е. на метаболическом уровне.

При синдроме Иценко-Кушинга, обусловленном глюкокортикоидом, уровень продукции кортизола высокий, а концентрация ДГЭА и его сульфата в периферической крови снижается по сравнению со здоровыми людьми. Для этих больных характерен низкий уровень в крови АКТГ, т.е. его динамика и динамика надпочечниковых андрогенов односторонне и свидетельствует о зависимости продукции андрогенов от АКТГ. Интересно, что при поражении клубочковой зоны (альдостерома) секретируются большие количества альдостерона, а уровень продукции ДГЭА и ДГЭА-С не изменяется.

В лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа Эндокринологического научного центра Минздрава России (Москва) совместно с сотрудниками клиники абдоминальной хирургии Военной медицинской академии (Санкт-Петербург) было проведено изучение содержания кортикостероидов в крови больных БИК в различные сроки после двухсторонней адреналэктомии. Оказалось, что уровень кортизола, как и следовало ожидать, был резко снижен и не превышал 60 нмоль/л, что в несколько раз меньше нижней границы нормы. Суточный ритм отсутствовал. Аналогичная количественная закономерность была характерна и для кортикостерона и альдостерона. Однако плазменная концентрация ДГЭА-С была снижена, но в меньшей степени. Причем

содержание ДГЭА-С сохранялось на достаточно высоком уровне и прежде всего у больных молодого возраста с 3-летним периодом после адреналэктомии, в утренние часы оно составляло у них 1162 $\pm$ 882 нмоль/л (в контроле 2800 $\pm$ 400), а вечером 1607 $\pm$ 958 (в контроле 2300 $\pm$ 301 нмоль/л). Спустя 10 лет после адреналэктомии утренний уровень ДГЭА-С не превышал 440 $\pm$ 200 нмоль/л. Во всех случаях характерны большие индивидуальные колебания. Можно предположить наличие двух возможных источников образования ДГЭА у адреналэктомизированных больных: усиление их синтеза в гонадах или стимуляция их образования в добавочной ткани коры надпочечников избыточной продукцией АКТГ. Возможен и третий источник – остаточная ткань удаленного надпочечника. На этой модели мы также наблюдаем диссоциацию в количествах образующихся кортизола и альдостерона, с одной стороны, и ДГЭА – с другой [4].

Выяснение роли АКТГ в регуляции продукции ДГЭА осложняется тем, что в отличие от системы АКТГ-кортизол, где функционирует механизм обратной связи, такой механизм отсутствует в системе АКТГ-надпочечниковые андрогены. Экзогенное введение больших доз ДГЭА не сопровождается подавлением выработки АКТГ аденогипофизом. До настоящего времени нет объяснения этому феномену.

Известный исследователь в области биохимической эндокринологии Паркер в 1983 г. сообщил о выделении из гипофизов человека гликопротеина с молекулярным весом 66 Кд, который избирательно активирует секрецию надпочечниковых андрогенов [28]. Все попытки других исследователей повторить эти данные не увенчались успехом, поэтому в настоящее время эта точка зрения отвергнута.

Вторым кандидатом на роль регулятора продукции аденоидных андрогенов является пролактин. В этом направлении было выполнено большое количество клинических и экспериментальных работ. Их результаты противоречивы. Обнаружены рецепторы к пролактину в сетчатой зоне [33]. При гиперпролактинемии, обусловленной микроаденомой аденогипофиза, отдельными авторами было зафиксировано повышение уровня ДГЭА-С [29]. Однако в данной клинической ситуации, когда пролактин ингибирует продукцию гонадотропинов и биосинтез стероидов в гонадах, эффект пролактина является, по-видимому, опосредованным.

В нашей работе на большой когорте больных, у которых уровень пролактина сохранялся в пределах нормальных колебаний, была найдена прямая, значимая корреляция пролактина и ДГЭА [22].

До настоящего времени участие пролактина в регуляции синтеза надпочечниковых андрогенов не доказано. В условиях *in vitro* пролактин стимулирует продукцию ДГЭА, но это не является специфическим эффектом гормона на сетчатую зону, поскольку одновременно значительно возрастает продукция кортизола и альдостерона [17]. Более того, не удалось обнаружить закономерной связи между возрастной динамикой адrenaловых андрогенов и пролактином в период адrenaрхе и старения.

Один из пионеров в области биохимии стероидов F. Albright еще в 1942 г. выдвинул гипотезу о возможной роли гонадотропинов в регуляции продукции надпочечниковых андрогенов [9]. Это предположение не нашло подтверждения. У детей при отсутствии гонад, когда уровень обоих гонадотропинов высоок, секреция ДГЭА остается неизменной [23].

Выявлены рецепторы к ЛГ в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечника, экспрессия которых возрастает при длительном повышении уровня гонадотропина. Обнаружен стимулирующий эффект чХГ на продукцию ДГЭА-С эмбриональными надпочечниками человека, но специфичность этого эффекта не доказана. Однако до настоящего времени дисбаланс надпочечникового стероидогенеза и причинная роль ЛГ в этом процессе остается под большим вопросом. Сравнительно недавно появилось сообщение о том, что ткань адrenaловых желез человека экспрессирует ген рецептора ЛГ, который обнаружен в сетчатой зоне и прилегающих к ней отделах пучковой зоны [27].

Как известно, инсулин обладает модулирующим действием на синтез и секрецию андрогенов гонадами, активируя продукцию тестостерона клетками Лейдига и тека-клетками яичников.

Инфузия инсулина больным сахарным диабетом с поддержанием эугликемического состояния вызывает снижение уровня инсулиноподобного ростового фактора I, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) и ДГЭА-С. Содержание свободного и общего тестостерона при этом не изменяется [7].

Введение инсулина сопровождается

падением концентрации ДГЭА и его сульфатной формы только у мужчин, очевидно в результате снижения активности 17,20-десмолазы, за счет увеличения на 50% метаболического клиренса, и возможно также, за счет превращения ДГЭА-С в липидную форму ДГЭА-С [15].

Как показали наши результаты, у пациентов с сахарным диабетом (СД) 1 типа снижение уровня надпочечниковых андрогенов ДГЭА и ДГЭА-С опережает возрастную динамику гормонов. Содержание ДГЭА-С у больных сахарным диабетом в возрасте до 30 лет составляет в среднем 3604 ± 484 нмоль/л, а в соответствующей по возрасту контрольной подгруппе – 5185 ± 350 нмоль/л ($P=0,047$). У пациентов в возрасте 30–45 лет содержание ДГЭА-С составляет 2477 ± 550 нмоль/л, а в контроле 3588 ± 350 нмоль/л. У мужчин старше 45 лет различия между пациентами с инсулинозависимым СД и контролем практически отсутствуют – 2713 ± 235 и 2535 ± 215 нмоль/л соответственно [2]. У больных СД неконтролируемая гипергликемия индуцирует снижение продукции ДГЭА и его сульфата [19]. При медикаментозном снижении инсулиновой резистентности уровень продукции ДГЭА-С увеличивается [16]. И, наоборот, при возрастном повышении инсулиновой резистентности секреция ДГЭА-С у мужчин снижается.

Выясняется роль иммуно-эндокринных механизмов в регуляции продукции адrenaловых андрогенов. Им отводится важная роль в созревании и зональной дифференциации коркового вещества надпочечных желез. Обнаружены прямые межклеточные контакты между лимфоцитами и стероидсекретирующими клетками сетчатой зоны. В сетчатой зоне активированные макрофаги секретируют интерлейкины ИЛ-1 и ИЛ-6 и α -фактор некроза опухолей (ФНО- α). ИЛ-6 является локальным фактором, регулирующим стероидогенез в сетчатой зоне, где обнаружена высокая плотность рецепторов к ИЛ-6 [30,24,10,20].

Регуляция синтеза и метаболизма ДГЭА и ДГЭА-С в процессе беременности имеет свои особенности [8,11,21,25,37]. Это обусловлено формированием фетоплацентарной системы как единого функционального комплекса. В плаценте из холестерина липопротеидов низкой плотности образуется прегненолон и прогестерон. Поступающий в плод прегненолон используется на синтез ДГЭА-С, который в надпочечниках и печени плода транс-

формируется в 16-гидроксидГЭА-С. Последний подвергается в плаценте гидролизу стероидсульфотазой и утилизирован наряду с ДГЭА на образование в плаценте эстрона, эстрадиола и прежде всего эстриола, т.е. эстрогены образуются из С19 стероидов плода, так как в плаценте очень низкая активность 17 α -гидроксислазы / С17-20 десмолазы. Эстриол конъюгируется в печени матери и экскретируется с мочой. Он является главным маркером функции фетоплацентарной системы. Необходимо особо отметить количественные различия в продукции ДГЭА-С надпочечниками плода и взрослого человека: у плода продукция ДГЭА-С (200 мг/сут) на порядок выше, чем у взрослых (до 30 мг/сут). Во многом это обусловлено очень низкой активностью 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в зародышевой зоне коры надпочечников плода. После родов зародышевая зона редуцируется в течение 3 месяцев, параллельно происходит снижение уровня ДГЭА в крови. Низкий уровень сохраняется приблизительно до 6 лет. Позднее не известные нам факторы «включают» продукцию ДГЭА, которая идет по нарастающей и достигает максимального уровня к 30 годам, после чего начинает неуклонно снижаться со скоростью 60 нг/мл/год.

Подводя итог многочисленным исследованиям, результаты которых были изложены выше, следует признать, что вопрос какой или какие факторы принимают непосредственное участие в регуляции продукции надпочечниковых андрогенов остается открытым. Роль АКТГ однозначно остается определяющей, но не единственной. Возможно, диссоциация в динамике АКТГ, кортизола и надпочечниковых андрогенов в период адrenaрхе и старения объясняется не столько дополнительными факторами, а прежде всего изменением активности ферментных систем, обеспечивающих синтез стероидов по $\Delta 4$ - и $\Delta 5$ -пути.

В настоящее время в США и странах Западной Европы широко используется ДГЭА как гормон «антистарения». Он замедляет процессы старения, улучшает процессы метаболизма при ожирении, стимулирует иммунную систему и оказывает противораковое действие. Тем самым улучшается качество жизни пожилых людей, что особенно важно для постменопаузальных женщин, обеспечивая их недостающим эстрадиолом, который вне гонад может «интракринно» трансформироваться в эстрадиол в тканях-мишенях.

Литература

1. Гончаров Н.П. Суточные ритмы секреции кортикостероидов // Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова. – М.: изд-во «Адамнт», 2002. – С.62-75.
- Goncharov N.P. Corticosteroids: metabolism, mechanism of action and clinical application / N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova. – M., izd Adamnt, 2002. – P.62-75.
2. Метаболизм андрогенов у мужчин, больных сахарным диабетом 1-го типа / Н.П. Гончаров, Г.В. Каця, С.Ю. Калинин [и др.] // Проблемы эндокринологии – 2001. – №4. – С.23-27.
- Metabolism of androgens in male patients with type 1 diabetes / N.P. Goncharov, G.V. Katsiya, S.Y. Kalinchenko [et al.] // Problems of Endocrinology – 2001. – №4. – P.23-27.
3. Роль АКГГ в регуляции секреции дегидроэпандростерона у приматов / Г.В. Каця, В.М. Горлушкин, Т.Н. Тодуа [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 1990. – №1. – С.58-61.
- Role of ACTH in the regulation of secretion of DHEA in primates / G.V. Katsiya, V.M. Gorlushkin, T.N. Todua [et al.] // Problems of Endocrinology. – 1990. – №1. – P.58-61.
4. Уровень глюкокортикоидов и надпочечниковых андрогенов в отдаленные сроки после адреналэктомии / Н.П. Гончаров, Г.С. Колесникова, В.И. Воронцов [и др.] // Там же. – 1995. – №24. – С.27.
- Levels of glucocorticoids and adrenal androgens late after adrenalectomy / N.P. Goncharov, G.S. Kolesnikova, V.I. Vorontsov [et al.] // Problems of Endocrinology. – 1995. – №24. – P.27.
5. Хабинер Дж. Ф. Синтез и секреция гормонов / Дж.Ф. Хабинер // Эндокринология и метаболизм: пер. с англ. – М., Медицина. – 1985. – С.60-113.
- Habiner J.F. Synthesis and secretion of hormones / J.F. Habiner // Endocrinology and Metabolism: translated from english. – M., Medicine. – 1985. – P.60-113.
6. A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate / J.I. Rotter, F.L. Wong, E.T. Lifrak [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1985. – 34(8). – P.731-736.
7. Acute hyperinsulinemia, androgen homeostasis and insulin sensitivity in healthy man / P. Ebeling, U.H. Stenman, M. Seppala [et al.] // Jbid. – 1995. – 146(1). – P.63-69.
8. Adrenal function in preterm infants: ACTH may not be the sole regulator of the fetal zone / P.C. Midgley, K. Russell, N. Oates [et al.] // Pediatric Research. – 1998. – Dec.44(6). – P.887-93.
9. Albright F. Syndrome characterized by primary ovarian insufficiency and decreased stature. Report of 11 cases with a digression on hormonal control of axillary and pubic hair / F. Albright, P.H. Smith, R.A. Frazer // The American Journal of the Medical Sciences. – 1942. – 204. – P.625-648.
10. Bornstein S.R. Clinical review 104: Adrenocorticotropin (ACTH) -and non ACTH-mediated regulation of the adrenal cortex: neural and immune inputs / S.R. Bornstein, G.P. Chrousos // Jbid. – 1999. – 84. – P.1729-1736.
11. Changes in concentrations of cortisol, DHAS and progesterone in fetal and maternal serum during pregnancy / A. Donaldson, U. Nicolini, E. Symes [et al.] // Jbid. – 1991. – 35. – P.447-451.
12. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men / A. Belanger, B. Candas, A. Dupont [et al.] // Jbid. – 1994. – 79(4). – P.1086-1090.
13. Dissociation of cortisol and adrenal androgen secretion in the hypophysectomized, ACTH-replaced chimpanzee / B. Albertson, W. Hobson, B. Burnett [et al.] // Jbid. – 1984. – 59. – P.13-19.
14. Dissociation of cortisol and androgen secretion in patients with secondary adrenal insufficiency / G.B.Jr. Culter, S.E. Davis, R.E. Johnsonbaugh [et al.] // Jbid. – 1979. – 49(1-3). – P.604-609.
15. Effect of insulin on serum levels of dehydroepiandrosterone metabolites in men / B. Lavallee, P.R. Provost, Z. Kahwash [et al.] // Jbid. – 1997. – 46(1). – P.93-100.
16. Effects of insulin reduction with benfluorex on serum dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and blood pressure in hypertensive middle-aged and elderly men / J.E. Nestler, N.A. Beer, D.J. Jakubowicz [et al.] // Jbid. – 1995. – 80(2). – P.700-706.
17. Functional aspects of the effect of prolactin (PRL) on adrenal steroidogenesis and distribution of the PRL receptor in the human adrenal gland / A. Glasow, M. Breidert, A. Haidan [et al.] // Jbid. – 1996. – 81. – P.3103-3111.
18. Goncharov N.P. Adrenal and gonadal steroid levels in long-living males from highland regions of the Southwestern Caucasian Mountains / N.P. Goncharov, G.V. Katzya // The Aging. – 1998. – Male.1 – P.200-205.
19. Hyperglycemia decreases dehydroepiandrosterone in Japanese male with impaired glucose tolerance and low insulin response / A. Yamauchi, I. Takei, S. Nakamoto [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1996. – 43(3). – P.285-290.
20. Interleukin-6 and the interleukin-6 receptor in the human adrenal gland: expression and effects on steroidogenesis / G. Páth, S.R. Bornstein, M. Ehrhart – Bornstein [et al.] // Jbid. – 1997. – 82. – P.2343-2349.
21. Interrelationships of circulating maternal steroid concentrations in third trimester pregnancies / J. Buster, R. Chang, D. Preston [et al.] // Jbid. – 1979. – 48. – P.139-149.
22. Koryakin M. The possible role of prolactin in adrenal androgens regulation / M. Koryakin, N. Goncharov, A. Akopyan // International Congress on Andrology. – Montreal. 2001.
23. Lack of correlation between gonadotropin and adrenal androgen levels in agonadal children / P.A. Lee, A. Kowarski, C.J. Migeon [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1975. – 40(4). – P.664-669.
24. Lymphocytes stimulate dehydroepiandrosterone production through direct cellular contact with adrenal zona reticularis cells: a novel mechanism of immuno-endocrine interaction / W.G. Woltersdorfer, T. Lohmann, Ch. Marx [et al.] // Jbid. – 1999. – 84. – P.4220-4227.
25. Maternal and amniotic fluid steroids throughout human pregnancy / M. Nagamani, P. McDonough, J. Ellegood [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1979. – 134. – P.674-683.
26. Miller W.L. The molecular basis of premature adrenarche: a hypothesis / Miller W.L. // Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics, Supplement. – 1999. – 88(433). – P.60-66.
27. Novel presence of luteinizing hormone/chorionic gonadotropin receptors in human adrenal glands / J.E. Pabon, X. Li, Z.M. Lei [et al.] // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. – 1996. – Jun.81(6). – P.2397-400.
28. Parker L.N. A 60,000 molecular weight human pituitary glycopeptide stimulates adrenal androgen secretion / L.N. Parker, E.T. Lifrak, W.D. Odell // Jbid. – 1983. – 113(6). – P.2092-2096.
29. Plasma androgens in women with hyperprolactinaemic amenorrhoea / F. Bassi, G. Giusti, L. Borsi [et al.] // Jbid. (Oxf). – 1977. – 6(1). – P.5-10.
30. Relevance of major Histocompatibility Complex Class II expression as a hallmark for the cellular differentiation in the human adrenal cortex / Ch. Marx, S.R. Bornstein, W.G. Woltersdorfer [et al.] // Jbid. – 1997. – 82. – P.1136-1140.
31. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker / G. Thomas, N. Frenoy, S. Legrain [et al.] // Jbid. – 1994. – 79(5). – P.1273-1276.
32. Sex differences in the twenty-four-hour mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone (DHA) and dehydroisoandrosterone sulfate (DHAS) and the DHA to DHAS ratio in normal adults / B. Zumoff, R.S. Rosenfeld, G.W. Strain [et al.] // Jbid. – 1980. – 51(2). – P.330-333.
33. Steroid hormone receptors in adrenal glands of fetal and adult rhesus monkeys / J. Hirst, N. West, R. Brenner [et al.] // Jbid. – 1992. – 75. – P.308-314.
34. The relation of smoking, age, relative weight, and dietary intake to serum adrenal steroids, sex hormones, and sex hormone-binding globulin in middle-aged men / A.E. Field, G.A. Colditz, W.C. Willett [et al.] // Jbid. – 1994. – 79(5). – P.1310-1316.
35. Vermeulen A. Adrenal androgens and aging / A. Vermeulen. – London: Academic Press. – 1980. – P.201-217.
36. Vermeulen A. Dehydroepiandrosterone sulfate and aging / A. Vermeulen // Ann N Y Acad Sci. – 1995. – Dec.29(774). – P.121-127.
37. Yuen B. HCG, prolactin, estradiol and DHAS concentrations in cord blood of premature and term newborn infants / B. Yuen, E. Mincey // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 1987. – 156. – P.396-401.