

ОРИГИНАЛ

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 адреналовой секреции ДГЭА и ДГЭА-сульфата с участием АКТГ, пролактина, лютеинизирующего гормона и инсулина.

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

За последние годы резко возрос интерес к дегидроэпиандростерону. Опубликовано более 30 тысяч 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 формы ДГЭА (ДГЭА-С) 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 АКТГ. С возрастом амплитуда 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 17 β -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 [35,11,34,31] Наиболее высокая скорость падения концентрации ДГЭА и ДГЭА-С приходится на возраст от 50 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 часов, а свободной формы не более 30 минут. 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

ПЕРЕВОД

DEHYDROEPIANDROSTERONE: BIOMARKER OF SENESCENCE. BIOSYNTHESIS AND REGULATING MECHANISMS.

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 ACTH, prolactin, luteinizing hormone and insulin.

Key words: androgens, DHEA, ACTH, senescence, hormonal regulation.

Interest to DHEA sharply increased in recent years, more than 30,000 works were published. This is due to a broad scope of collected information on DHEA ability to reduce the risk of several pathologies related to senescence. It was found that there is a negative feedback between the level of DHEA and obesity, cholesterol level in the blood lipoproteins, risk of cardiovascular pathology, breast cancer and osteoporosis.

Free dehydroepiandrosterone form (DHEA) and DHEA-sulfate form (DHEA-S) are synthesized and secreted by the reticular zone of adrenal cortex. The biological riddle is that DHEA is synthesized only by adrenals of primates, humans and all species of monkeys. Release of DHEA during the day repeats cortisol and ACTH dynamics. With age, the amplitude of DHEA releases decreases from 74% at a young age to 45% at the elderly age [36].

DHEA-sulfate presents the highest concentration in peripheral blood among the whole spectrum of steroids, including cortisol. DHEA-S concentration is 200-1000 times higher than testosterone content in the blood of healthy males, and 5000-25000 times greater than 17 β -estradiol in women. DHEA-S level in the blood of men aged 25 - 30 years reaches 6 - 8 mmol /l, later steroids production decreases and by age 80 plasma DHEA-S content does not exceed 1.0-1.5 mmol/l [35,11,34,31]. The highest DHEA and DHEA-S concentration fall rate is presented between the ages from 50 to 60. Metabolic clearance of sulfate steroid is up to 15 l/day. While daily production in reproductive age is 25-30 mg. The half-life of the hormone is 8-10 hours, and of a free form is not more than 30 minutes. DHEA-S content during the day does not significantly change remaining stable throughout the day and night period. This can be explained by delayed metabolic clearance. At the same time its free form has distinct diurnal variations decreasing to 16-17 hours at a young age. Diurnal variations of DHEA considerably repeat cortisol diurnal rhythm [1]. DHEA-S is characterized by gender differences, in women its concentration is 15-20% lower than in men of the same age. However, the age-related

время его свободная форма имеет достаточно четкие суточные колебания в молодом возрасте, снижаясь к 16-17 часам. 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-и 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 минут.

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 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 -гидроксипрегненолона (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

decrease of DHEA-S production in women has the same pattern as that of men. According to some reports [32] DHEA levels in young women are higher than in men of similar age. After the age of 50 gender differences in plasma concentrations disappear. At the same time, DHEA-sulfate has no gender differences at a young age, but its level is significantly lower in women than in men after the age of 50. DHEA-S is characterized by pronounced individual variations regardless of gender. Some authors attribute this to genetic factors [6]. We suppose that this may also be due to the stress situations caused by acute and chronic diseases, which can activate and inhibit production of steroid. Unlike a free form, DHEA-S has a high affinity to albumin, and this connection is strong. In contrast to glucocorticoids, testosterone, and estradiol, DHEA does not have a specific transport protein, and binds to albumin in 90% and only a small part of circulating DHEA binds to globulin.

Unlike the sulfate form, concentration of free DHEA in the blood is significantly low - in the range of 14-50 nmol /l. Age dynamics of free DHEA is the same as that of steroid sulfate. By age 80 its level generally does not exceed 5 nmol /l. Metabolic clearance of the free form is 1700 l/day. At the young age its production ranges from 2 to 7 mg/day (5,25,26), and its half-life is not longer than 8-30 minutes.

We carried out a research on the dynamics of the content of adrenal androgens of androstenedione and dehydroepiandrosterone in men of different age groups living in the Caucasus, including a group of centenarians (WHO classification) of 90-112 years old [18]. The study included only apparently healthy men.

Significant androstenedione level reduction (an average by 55%) is observed at the age of 20 - 75. Later the hormone content stabilizes at the level of 8-10 nmol /l and 10.6 nmol /l in centenarians in comparison with 19 nmol /l in young men. Along with androgens reduction the level of precursors also decreases with age: pregnenolone (beta coefficient = -0.58 P = 0.000), progesterone (beta coefficient = -0.27 P = 0.003), 17 α -hydroxypregnenolone (beta coefficient = -0.78 P = 0.000), 17 α -hydroxypregnenolone (beta coefficient. = -0.74, P = 0.000). Median content of DHEA progressively decreased from 17 nmol /l in men of 20-35 years old to 4 nmol /l in centenarians. According to our results, DHEA quantitative dependence on the age of apparently healthy men (beta coefficient = -0.80, P = 0.000) obeys the equation of linear regression of DHEA = 23.23 - 0.1947 x age. However, the content of the vital adaptive hormone cortisol keeps at a constant level in all age groups, including centenarians. DHEA and cortisol dynamics is presented in the figure. Age-related decrease of androgen and precursors levels reflects the tendency for the total extinction of adrenal glands capacity.

количественная зависимость содержания ДГЭА от возраста у клинически здоровых мужчин (бета коэф. = -0.80, P=0.000) подчиняется уравнению линейной регрессии $ДГЭА = 23.23 - 0.1947 \times \text{возраст}$ мужчины. Вместе с тем содержание жизненно важного адаптивного гормона кортизола поддерживается на постоянном уровне у всех возрастных групп, включая долгожителей. Динамика ДГЭА и кортизола представлена на рисунке. Возрастное снижение уровня андрогенов и предшественников как бы отражает тенденцию к общему угасанию функциональной активности надпочечных желез.

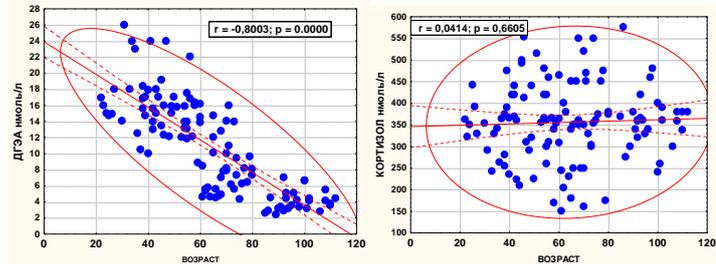
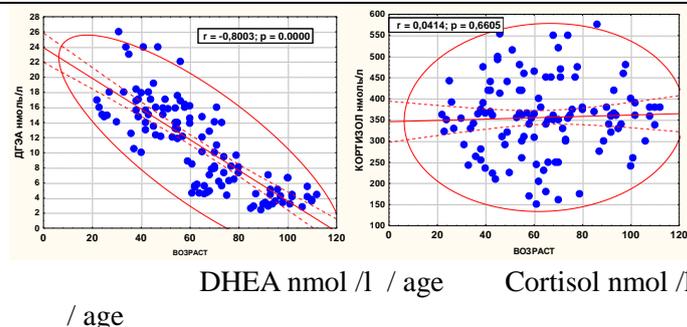


Рис. Сравнительная динамика содержания ДГЭА и кортизола в крови мужчин различных возрастных групп, включая долгожителей

В настоящее время принято считать, что АКТГ контролирует биосинтез надпочечниковых андрогенов ДГЭА, ДГЭА-С и андростендиона. Убедительным аргументом служат результаты экспериментальных исследований с гипофизэктомией. В этом случае наряду с пучковой происходит атрофия и сетчатой зоны, и вес надпочечников уменьшается на 50% [5]. В то же время, у гипофизэктомированных шимпанзе введение экзогенного АКТГ сопровождается восстановлением продукции только кортизола, а секреция ДГЭА и ДГЭА-С не изменяется [13]. Вместе с тем, участие АКТГ 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 АКТГ 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 АКТГ на секрецию ДГЭА возрастает. Если в ответ на 1-ую инъекцию АКТГ максимальный уровень ДГЭА достигал 48 нмоль/л, то на 5-ую инъекцию препарата - 100 нмоль/л. После обработки обезьян АКТГ 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 АКТГ практически не отличалась (530 ± 237 и 570 ± 124 нмоль/л), а для ДГЭА возрастала в два раза (24 ± 7 и 67 ± 14 нмоль/ соответственно) [3].

Вместе с тем существуют значимые количественные различия в реакции отдельных зон коры надпочечников на введение АКТГ. Выброс



/ age

Fig. Comparative dynamics of DHEA and cortisol content in the blood of men of different age groups, including centenarians.

Nowadays it is assumed that ACTH controls the biosynthesis of adrenal androgens DHEA, DHEA-S and androstenedione. The results of experimental studies with hypophysectomy prove it. In this case, we observe reticular zone atrophy along with atrophy of a zona fasciculata and adrenal weight decreased by 50% [5]. At the same time, exogenous ACTH administered in hypophysectomized chimpanzees is accompanied by cortisol production only, while secretion of DHEA and DHEA-S does not change [13]. However, ACTH exposure to the regulation of secretion of DHEA is confirmed by experiments on the other primate species which is a male hamadryads baboons with DHEA content comparable to adult men hormone levels (20-40 nmol/l). Acute exposure of ACTH intravenous administration along with stimulation of cortisol and precursors of adrenal hormones causes increase of the blood DHEA level, although increase of its concentration is less apparent. Under repeated exposure of a prolonged-release drug, stimulatory effect of ACTH on the secretion of DHEA increases. While the first injection of ACTH causes DHEA maximum level of 48 nmol / l, the 5th injection resulted in 100 nmol / l. After monkeys were made ACTH injections, the DHEA reaction increase occurs in response to the action of endogenous trophic hormones during immobilization stress. The amplitude of cortisol maximum growth in response to the stress factor before and after ACTH administration did not differ (530 ± 237 and 570 ± 124 nmol/l), while DHEA increased twofold (24 ± 7 and 67 ± 14 nmol /) [3].

However, there are significant quantitative differences in reaction of some adrenal cortex zones to ACTH administration. Release of cortisol increases tenfold, while secretion of adrenal androgens increases a few times only, with more apparent increase of DHEA secretion but not androstenedione and his precursor 17 α -hydroxyprogesterone, i.e. activation of steroidogenesis occurs by the route pregnenolone - 17 α -hydroxypregnenolone - DHEA.

Intensity of steroidogenesis activation in the reticular zone upon ACTH administration is determined by age. It is minimal before the puberty, it grows in the initial period of puberty, and upon the end of the puberty activation of adrenal androgens synthesis is comparable to the age group of 25-30 years old, when their basal production reaches its maximum. With age, intensity of the reticular zone reaction somewhat reduces. There are

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 -гидроксиpregненолон \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 -гидроксиpregненолон 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, так же падает. Динамика подавления кортикостероидов, включая ДГЭА и ДГЭА-С при введении, например, дексаметазона и их восстановление 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. Уровень циркулирующего кортизола, высокий, содержание ДГЭАС может повышаться, а свободная форма снижается [1]. В этом случае наглядно проявляется диссоциация в активности биосинтеза стероидов в пучковой и сетчатой зонах. Возможно, это

differences in adrenals reaction to single and lasting (during several days) administration of ACTH. The later is accompanied by an increased secretion of DHEA along with its sulfate form [26].

A number of clinical settings illustrate the important role of ACTH in DHEA synthesis control. For example, a long-term therapy of a number of somatic diseases with glucocorticoids is known to be accompanied by inhibition of ACTH and cortisol secretion, and causes DHEA secretion inhibition as well [14].

In case of congenital adrenal hyperplasia genetic disorders lead to a decrease of activity of the various enzyme systems of steroidogenesis, resulting in reduction of cortisol secretion and increase of ACTH secretion. The latter, in its turn, activates formation and secretion of DHEA and such steroidogenesis precursors as 17 α -hydroxyprogesterone, 17 α -gidrooksipregnenenolon etc. Such pattern is typical for a partial defect of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenases, 21-hydroxylase but not for 11 β -hydroxylase. In the latter case DHEA synthesis even reduces. Therapy of such patients with cortisol derivatives inhibits increased production of ACTH, wherein adrenal androgens synthesis, DHEA in particular, also decreases. Dynamics of corticosteroids suppression, including DHEA and DHEA-S upon e.g., dexamethasone administration, and their restoration after cancellation occurs at different rates. Cortisol returns to the initial level faster than DHEA and DHEA-S, indicating that there is the additional factor regulating steroidogenesis in the reticular zone of adrenal glands along with ACTH.

Another sample illustrating contribution of the alternative system to regulation of adrenal androgens synthesis is Cushing's disease when the level of circulating cortisol is high, DHEA-S content may increase, while the free form may decrease [1]. In this case, we observe dissociation in the activity of steroids biosynthesis in the reticular zone and zona fasciculata. Perhaps this is due to inhibitory effect of excess amount of cortisol on enzyme systems activity in the way sequence: pregnenolone - 17-hydroxypregnenolone - DHEA. Its activating effect on c, i.e. at the metabolic level is also possible.

Cushing's syndrome is characterized by a high level of cortisol production and reduction of DHEA and its sulfate form concentration in peripheral blood compared with healthy people. These patients have a low ACTH blood level, i.e. its dynamics and dynamics of adrenal androgens are unidirectional which shows dependence of androgens production on ACTH. It is interesting that upon damage of zona glomerulosa (aldosteronoma) large amounts of aldosterone are released while DHEA and DHEA-S production level does not change.

ERC RAMS (Endocrinology Research Center of Russian Academy of Medical Sciences) Laboratory of Biochemical Endocrinology and Hormonal Analysis along with WMA abdominal surgery clinic (St. Petersburg), carried a research on amount corticosteroids in blood of patients with Cushing's disease at different

объясняется ингибирующим влиянием избыточного количества кортизола на активность ферментных систем по пути прегненолон → 17-оксипрегненолон → ДГЭА. Возможно также его активирующее влияние на сульфотрансферазу, т.е. на метаболическом уровне.

При синдроме Иценко-Кушинга, обусловленном глюкокортикоидной гиперпродукцией кортизола, уровень 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 однонаправлена 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 ЭНЦ РАМН совместно с сотрудниками клиники абдоминальной хирургии ВМА (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 уровень ДГЭА-С сохранялся на достаточно высоком уровне и, прежде всего у больных молодого возраста с 3-х летним периодом после адреналэктомии. Содержание ДГЭА-С составляло у них в утренние часы 1162 ± 882 нмоль/л (в контроле 2800 ± 400 нмоль/л), а вечером 1607 ± 958 нмоль/л (в контроле 2300 ± 301 нмоль/л). Спустя 10 лет после адреналэктомии утренний уровень ДГЭА-С не превышал 440 ± 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 году сообщил о выделении из гипофизов человека

periods after bilateral adrenalectomy. It was found that cortisol level, as expected, had sharply reduced and did not exceed 60 nmol/l, which is several times less than the lower limit of normal and that circadian rhythm was absent. Corticosterone and aldosterone had a similar quantitative pattern. However, DHEA-S plasma concentration was reduced, but in a less degree. Notably DHEA-S level remained high, primarily in young patients with a 3-year period after adrenalectomy. They had DHEA-S of 1162 ± 882 nmol /l in the morning (2800 ± 400 nmol /l in control), and 1607 ± 958 nmol /l in the evening (2300 ± 301 nmol /l in control). In the period of 10 years after adrenalectomy DHEA-S level did not exceed 440 ± 200 nmol /l in the morning. All cases are characterized by wide individual variations. It can be assumed that there are two possible sources for DHEA formation in adrenalectomized patients: increase of their synthesis in the gonads or their production stimulation in additional adrenal cortex tissue by excessive production of ACTH. There is also the third source - residual tissue of a removed adrenal. In this case we also observe dissociation in amounts of cortisol and aldosterone on the one hand and DHEA on the other hand [4].

Defining the role of ACTH in regulation of DHEA production is complicated by the fact that, unlike the system ACTH – cortisol with feedback mechanism, such a mechanism does not exist in ACTH - adrenal androgens system. Exogenous administration of large doses of DHEA is not accompanied by suppression of ACTH production by adenohipophys. So far there is no explanation for this phenomenon.

In 1983 Parker, a well-known researcher in the field of Biochemical Endocrinology announced the excretion of glycoprotein with a molecular weight of 66 kD from human pituitary, which selectively activates secretion of adrenal androgens [28]. All attempts to repeat these data have not been successful, so now this opinion is rejected. The second candidate for the role of adrenal androgen production controller is prolactin. In this direction a large number of clinical and experimental studies were conducted. Their results are contradictory. Prolactin receptors were detected in the reticular zone [33]. Some authors established DHEA-S increase upon hyperprolactinemia caused by adenohipophys micro adenoma [29]. However, this clinical setting when prolactin inhibits production of gonadotropins and biosynthesis of steroids in the gonads, the influence of prolactin is presumably mediated.

During our research a direct, significant correlation of prolactin and DHEA was found in a large cohort of patients with the normal prolactin level [22].

Hitherto prolactin exposure to regulation of adrenal androgens synthesis is not proven. In "in vitro" conditions prolactin stimulates DHEA production, but it is not a specific exposure of the hormone to the reticular zone as both cortisol and aldosterone production greatly increases [17]. Moreover, no regular connection between age dynamics of adrenal androgens and prolactin during adrenarche and senescence was found.

In 1942 F. Albright who was one of the pioneers in

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 адреналовых 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 адреналовых андрогенов и пролактином в период адренархе и старения.

Один из пионеров в области биохимии стероидов F. Albright еще в 1942 году 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 высокий, секреция ДГЭА остается неизменной [23].

Выявлены рецепторы к ЛГ в пучковой и сетчатой зонах коры надпочечниках, 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 адреналовых 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

the field of biochemistry steroids put forward the hypothesis of a possible role of gonadotropins in regulation of adrenal androgens production [9]. This hypothesis was not confirmed. In children without gonads and with a high level of both gonadotropins, DHEA secretion remains unchanged [23].

Receptors for LH were defined in the reticular zone and zona fasciculata of the adrenal cortex, the expression of which increases with prolonged increase of gonadotropin level. It was discovered that hCG stimulates production of DHEA-S by human fetal adrenals, but specificity of this effect has not been proved. However up to the present imbalance of adrenal steroidogenesis and influence of LH on this process remains a big question. Relatively recently, it was reported that the tissue of human adrenal glands expresses LH receptor gene, which is found in the reticular zone and adjacent parts of the zona fasciculata [27].

It is known that insulin has a stimulating effect on synthesis and secretion of androgens by gonads, activating testosterone production by Leydig's cells and ovarian theca — cells.

Infusion of insulin to diabetics maintaining euglycemic condition causes a decrease of insulin-like growth factor I and globulin binding sex hormones (SHBG) and DHEA-S. The content of free and total testosterone does not change [7].

Insulin infusion is followed by a decrease of concentration of DHEA and its sulfate form only in men, apparently due to decrease activity of 17.20 desmolases and 50% increase of metabolic clearance and possibly also due to change of DHEA-S in lipid DHEA-S form [15].

Our research showed that in patients with type 1 diabetes, reducing of adrenal androgens DHEA and DHEA-S outruns the age dynamics of hormones. The average level of DHEA-S in patients with diabetes aged under 30 years is 3604 ± 484 nmol /l, and 5185 ± 350 nmol /l ($P = 0.047$) in the same age control group. The level of DHEA-S in patients of 30-45 years old is 2477 ± 550 nmol /l and 3588 ± 350 nmol /l in the control group. In men older than 45 years, the differences between patients with IDDM and control group are almost absent: 2713 ± 235 nmol /l and 2535 ± 215 nmol /l, respectively [2]. Uncontrolled hyperglycemia induces decrease production of DHEA and its sulfate form in diabetics [19]. Medicamental reduction of insulin resistance is followed by increase DHEA-S production [16]. And conversely DHEA-S secretion in men decreases upon the age-related increase of insulin resistance.

It turns out the role of immuno-endocrine mechanisms in regulation of adrenal androgen production. They play an important role in maturation and zone differentiation of the adrenal cortex. Direct intercellular contacts between lymphocytes and steroid secreting cells of the reticular zone were discovered. Activated macrophages of the reticular zone secrete IL-1 and IL-6 interleukins and \square - tumor necrosis factor (TNF - \square). IL-6 is a local factor regulating steroidogenesis in

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 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 ИЗСД и контролем практически отсутствуют 2713 ± 235 нмоль/л и 2535 ± 215 нмоль/л соответственно [2]. У больных диабетом 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 адреналовых андрогенов. Им отводится важная роль в созревании и зональной дифференциации коркового вещества надпочечных желез. Обнаружены прямые межклеточные контакты между лимфоцитами и стероидсекретирующими клетками сетчатой зона. 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 [21,37,11,25,8]. 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 трансформируется в 16-гидрокси ДГЭА-С. Последний подвергается в плаценте гидролизу стероидсульфотазой и утилизируется наряду с ДГЭА на образование в плаценте эстрона, эстрадиола и, прежде всего эстриола, т.е. эстрогены образуются из C19 стероидов плода, так как в плаценте очень низкая активность 17 α -гидроксилазы / C17-20 десмолазы. Эстриол конъюгируется в печени матери и экскретируется с

the reticular zone, where a high density of IL-6 receptors was found [30,24,10,20].

Regulation of synthesis and metabolism of DHEA and DHEA-S during pregnancy has its own characteristics [21,37,11,25,8]. This is due to formation of fetoplacental system as a functional complex. Low density lipoprotein cholesterol produces pregnenolone and progesterone in placenta. Pregnenolone entering the fetus is used for the synthesis of DHEA-S, which transforms into 16-hydroxy DHEA-S in liver and adrenals of the fetus. Then it undergoes hydrolysis by steroid sulfatase in the placenta and is disposed along with DHEA for the formation of estrone, estradiol and estriol in the placenta, i.e. estrogens are formed from the fetus C19 steroids as activity of 17 α -hydroxylase / C17-20 desmolases is very low in the placenta. Estriol conjugates in the mother's liver and then is excreted in urine. It is the main marker of the fetoplacental system function. It must be noted that there are quantitative differences in DHEA-S production by adrenals of the fetus and an adult: fetal production of DHEA-S (200 mg / day) is much higher than in adults (up to 30 mg / day). This is considerably due to a very low activity of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase in the germinal zone of the fetus adrenal cortex. The germinal zone reduces during 3 months after a childbirth, along with decrease of DHEA blood level which remains low up to 6 years old. Later some unidentified factors "turn on" the production of DHEA, which gradually increases and reaches a maximum up to 30 years old, and then begins to decline steadily at 60 ng / ml / year.

Summarizing the results of various researches mentioned above, it should be admitted that the question of what factors are directly involved in the regulation of adrenal androgens production remains open. Influence of ACTH is very important, but not the only one. Possibly dissociation of ACTH, cortisol and adrenal androgens dynamics during adrenarche and senescence can be explained not so much by additional factors, but primarily by changes in the enzyme systems activity providing synthesis of steroids by Δ 4 - and 5 Δ - route.

Currently DHEA is widely used as an "anti-aging" hormone in the United States and Western Europe. It slows the aging process, promotes metabolism in obesity, stimulates the immune system and has anti-cancer effect. Thereby we observe improving of health-related quality of life of older people, which is particularly important for post-menopausal women, providing them with the missing estradiol, which outside the gonads can in an "intracrine" way transform into estradiol in target tissues.

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/сутки) на порядок выше, чем у взрослых (до 30 мг/сутки). Во многом это обусловлено очень низкой активностью 3β -гидроксистероиддегидрогеназы в зародышевой зоне коры надпочечников плода. После родов зародышевая зона редуцируется в течение 3-х 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 диссоциацию в динамике АКТГ, кортизола и надпочечниковых андрогенов в период адренархе и старения можно объяснить 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.