

54. Thapar K., Kovacs K., Stefanescu L. et al. // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 893—900.
55. Trainer P., Drake W., Katznelson L. et al. // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 1171—1177.
56. van der Hoek J., de Herder W., Felders R. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2004. — Vol. 89, N 2. — P. 638—645.
57. Van der Lely A., Hutson B., Trainer P. et al. // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1754—1759.
58. Verhelst J., Pedroncello A., Abs R. et al. // Eur. J. Endocrinol. — 2000. — Vol. 143. — P. 577—584.
59. Wasko R., Jankowska A., Kotwicka M. et al. // Neuroendocrinol. Lett. — 2003. — Vol. 24, N 5. — P. 334—338.

Поступила 05.11.04

© Р. В. РОЖИВАНОВ, В. В. ВАКС, 2005

УДК 615.357:577.175.62].011.015.4

Р. В. Роживанов, В. В. Вакс

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН: ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ РОЛЬ И ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В КАЧЕСТВЕ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО СРЕДСТВА

Институт клинической эндокринологии (дир. — член-кор. РАН Г. А. Мельниченко) ГУ
Эндокринологического научного центра (дир. — акад. РАН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Биология, синтез и метаболизм дегидроэпиандростерона

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) — один из важных андрогенов, синтезируемых корой надпочечников из 17-гидроксипрегненолона. В сетчатой зоне коры надпочечников при участии ферментов 17, 20-десмолазы и 17- α -гидроксилазы происходит последовательное превращение холестерина через 17-гидроксипрегненолон (17-ОН-прегненолон) в ДГЭА. Доказано, что надпочечники принимают основное участие в синтезе ДГЭА (70%) и его менее активного метаболита — дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С) (85%). Только 10% ДГЭА синтезируется в половых железах [22]. Имеются данные об образовании ДГЭА в ЦНС, где в астроцитах и нейронах обнаружены ферментные системы (P450c17), осуществляющие синтез ДГЭА из прегненолона [53].

ДГЭА-С синтезируется в основном в виде сложного эфира сульфата из сложного эфира сульфата холестерина. ДГЭА-С подвергается гидролизу, тем самым поддерживая постоянный уровень ДГЭА в плазме крови. Основное количество ДГЭА-С катаболизируется, 10% стероида выводится с мочой и совсем небольшая часть — через кишечник [3]. ДГЭА-С секретируется со скоростью 10—20 мг/сут (35—70 мкмоль/сут) у мужчин и 3,5—10 мг/сут (12—35 мкмоль/сут) у женщин, причем без циркадного ритма. ДГЭА секретируется со скоростью, составляющей соответственно 1/4 и 1/2 от скорости секреции ДГЭА-С у мужчин и женщин. Синтезируемый с более низкой скоростью, чем ДГЭА-С, ДГЭА обладает более коротким периодом полураспада. ДГЭА, как и кортизол, имеет циркадный ритм секреции с максимальным уровнем в утренние часы. В течение менструального цикла значительных изменений его уровня не выявлено [3, 4]. Поскольку метаболический клиренс ДГЭА очень высокий, его концентрация в циркулирующей крови приблизительно в 300 раз ниже уровня ДГЭА-С. ДГЭА и ДГЭА-С не связываются с белком, связывающим половые стероиды, и, следовательно, его концентрация не влияет на уровень этих гормонов. Однако ДГЭА-С связывается с альбумином сыворотки крови [22]. Из-за достаточно высокой кон-

центрации ДГЭА-С в крови, длительного периода его полураспада и высокой стабильности, а также того факта, что его источником в основном являются надпочечники, определение концентрации ДГЭА-С представляет большую диагностическую значимость, чем ДГЭА или 17-кетостероидов.

ДГЭА и ДГЭА-С катаболизируются в андрогены: андростендиол, тестостерон и дигидротестостерон. Вклад надпочечников в синтез андрогенов приближается к 40—45%, в то время как надпочечниками синтезируется лишь 15—25% от общего пула тестостерона. Существует мнение, согласно которому на долю надпочечниковых андрогенов в общей концентрации андрогенов плазмы приходится почти 95% ДГЭА-С, 90% ДГЭА, около 30% андростендиона и только 5% тестостерона [3, 5].

Эмбриональные надпочечники синтезируют существенные количества ДГЭА, но производство этого стероида снижается после рождения. Начало адrenaрхе (между 6-м и 8-м годом) характеризуется повышением биосинтеза ДГЭА, достигающего пика в 3-м десятилетии жизни [32]. В последующие возрастные периоды происходит постепенное снижение синтеза ДГЭА, и к возрасту 80 лет уровни ДГЭА составляют около 10—20% от определяемых в молодом возрасте в отличие от уровня циркулирующего кортизола, секреция которого остается относительно неизменной [49].

Концентрация ДГЭА-С в крови увеличивается только при заболеваниях надпочечников: опухолях, секретирующих андрогены, врожденной дисфункции коры надпочечников с дефицитом 21-гидроксилазы или 11- β -гидроксилазы, АКГГ-зависимом гиперкортицизме [3, 4].

Регуляция синтеза ДГЭА

Вопрос о регулирующей роли гипофиза в синтезе андрогенов корой надпочечников остается до сих пор недостаточно изученным. Разными исследователями показано, что основным регулирующим фактором синтеза ДГЭА и ДГЭА-С в коре надпочечников, как и других кортикостероидов, является АКГГ, поскольку его введение сопровождается увеличением концентрации как кортизола, так и ДГЭА [1, 22]. При ингибировании продукции

АКТГ снижается и уровень ДГЭА. Связывание АКТГ с рецептором инициирует серию последовательных реакций и активирование цАМФ-зависимой протеинкиназы, которая в свою очередь приводит к фосфорилированию белков рибосом, активированию синтеза *de novo* стероидогенных ферментов (холестеринэстеразы, десмолазы и др.), определяющих скорость стероидогенеза [1]. В тканях надпочечника под влиянием АКТГ отмечается повышение синтеза ДНК и РНК, увеличиваются размеры клеток, объем ядер, гипертрофируются ядерышко и пластинчатый комплекс, возрастает число липидных клеток в цитоплазме митохондрий, увеличивается гладкая эндоплазматическая сеть, т. е. происходит изменение структур, ответственных за синтез стероидов. По данным Е. Arvat и соавт. [9], процессы синтеза ДГЭА оказались наиболее чувствительными к АКТГ. В то же время диссоциация между уровнем секреции кортизола и ДГЭА, наблюдаемая при разнообразных физиологических (по мере старения человека) и патологических состояниях, свидетельствует о том, что АКТГ не является единственным регулятором секреции ДГЭА. В литературе описано влияние различных факторов на плазменные уровни ДГЭА и ДГЭА-С. Так, травмы, хирургические вмешательства, нервные стрессы, прием пищи и курение увеличивают уровни ДГЭА и ДГЭА-С, а введение инсулина, наоборот, снижает уровни этих гормонов [22]. Таким образом, вопрос о регуляции секреции ДГЭА и ДГЭА-С до сих пор остается дискуссионным.

Физиологическая роль и механизмы действия ДГЭА

Физиологическая роль ДГЭА определена не полностью. ДГЭА является субстратом для синтеза андростендиона и тестостерона, которые в надпочечнике способны способствовать развитию лобкового и подмышечного оволосения. Однако имеются свидетельства о том, что ДГЭА обладает способностью оказывать влияние на ЦНС, включая улучшение памяти и способности к обучению, снижение депрессии и улучшение настроения [40]. Установлено, что нервная ткань захватывает ДГЭА лучше, чем другие ткани, и поскольку головной мозг характеризуется высокой метаболической активностью, а процессы транскрипции в нем превышают таковые в других тканях, высказывается предположение об участии ДГЭА в процессах транскрипции [20]. Кроме этого, существует возможность синтеза ДГЭА в головном мозге *de novo*, ввиду чего ДГЭА и другие метаболиты этого стероида были названы нейростероидами, осуществляющими несколько жизненных нейрофизиологических функций, включая регулирование нейронной возбудимости [40, 53]. Так, при пероральном приеме ДГЭА в дозе 500 мг в исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, было отмечено существенное увеличение быстрого движения глазных яблок во время сна, принимая во внимание, что все другие характеристики сна остались неизменными. Спектральный анализ отобранных электроэнцефалограмм подтвердил отмеченные изменения [25].

В литературе имеются данные о влиянии ДГЭА на иммунную систему. Показано, что введение ДГЭА увеличивает как цитотоксичность НК-клеток *in vitro* [45], так и их количество [17]. Учитывая увеличение секреции интерлейкина-2 активизированными Т-лимфоцитами, которое было продемонстрировано у мышей, можно высказать предположение о иммуномодулирующем эффекте ДГЭА [20], хотя заместительная терапия ДГЭА у людей не оказала влияния на иммунную реакцию в ответ на вакцинацию против гриппа [19].

В литературе продолжает дискутироваться вопрос о диапазоне предполагаемых действий ДГЭА: влияние на функции ЦНС, сердечно-сосудистую и иммунную системы, антиканцерогенный эффект, снижение массы тела, профилактику остеопороза и т. д. [39].

Многочисленные исследования на животных подтвердили многие из возможных действий ДГЭА. Так, прием ДГЭА давал протективный эффект у лабораторных животных по отношению к раку молочных желез, легких, толстого кишечника, печени, кожи и лимфатической ткани. Заместительная терапия с помощью ДГЭА позволила снизить частоту возникновения рака молочной железы на 73% в опыте на крысах, подвергаемых канцерогенному воздействию [26]. Также в исследованиях на животных ДГЭА оказался способным давать противоположный по отношению к глюкокортикоидам эффект, противодействуя нейротоксичности кортикостерона в гиппокампе [34]. К сожалению, исследования ДГЭА не у приматов имеют ограниченную ценность: у других животных отсутствует повышение уровней ДГЭА-С в надпочечнике и возрастное снижение циркулирующих уровней этого стероида.

Проведенные исследования позволяют рассматривать несколько механизмов, через которые ДГЭА оказывает свое действие: а) неконкурентное ингибирование глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [20]; б) регуляция деятельности ферментов или биорегуляторных факторов и их рецепторов (например, эноил-CoA-гидратазы, карбомилфосфатсинтазы, глицерол-3-фосфатдегидрогеназы, Т-клеточный рецептор к IgD, цитокины [20]; в) регуляция экспрессии генов (например, цитохрома P-450s, NADPH-цитохром P-450-редуктазы, ацил-CoA-оксидазы) [20]; г) антагонистическое действие к рецептору гамма-аминомасляной кислоты и агонистическое — к NMDA-рецептору в ЦНС [15, 53]. Однако до настоящего времени специфический рецептор ДГЭА не идентифицирован; не определено, действует ли ДГЭА на поверхности клетки или внутриклеточно. Кроме того, ДГЭА модулирует сигналы клеточной MAP-киназы, не зависящие от пострецепторных путей половых стероидов [39]. Эти наблюдения показывают, что ДГЭА может иметь прямое действие, которое отличается от эффектов других стероидов.

Применение ДГЭА с лечебной целью

Большое количество исследований показало постоянное снижение уровней ДГЭА-С с возрастом вследствие уменьшения активности фермента над-

почечниковой 17- α -гидроксилазы или инволюции сетчатой зоны. У лиц обоего пола происходит снижение уровней ДГЭА-С приблизительно на 2% в год [29], но в возрастной группе 50—89 лет абсолютные уровни гормона у женщин ниже, чем у мужчин [37]. Кроме того, перекрестные исследования выявили связь между постоянным возрастным снижением уровня ДГЭА-С и различными неблагоприятными эффектами старения. В исследовании, проведенном E. Barrett-Connor и соавт. [13], была получена корреляция низкого уровня ДГЭА-С в ЦНС с выраженностью депрессии у пожилых женщин, что не отмечалось у мужчин, а повышение отношения кортизол/ДГЭА коррелировало со снижением мнестических функций у лиц обоего пола [33]. Продemonстрирована положительная корреляция между сниженными уровнями ДГЭА-С в сыворотке крови и низкой минеральной плотностью кости в позвоночнике, бедре и лучевой кости у женщин 45—69 лет [47], но такого эффекта не отмечено у мужчин [28]. Выявлено, что уровни ДГЭА и ДГЭА-С были более низкими у больных сахарным диабетом типа 1, а инсулинотерапия не увеличивала уровни надпочечниковых андрогенов [2].

На сегодняшний день известно, что снижение уровня ДГЭА-С обусловлено процессом старения, поэтому многочисленные исследования стремились продемонстрировать изменения в биохимических, метаболических и нейрофизиологических показателях после назначения ДГЭА-С пожилым пациентам.

При проведении плацебо-контролируемого исследования по изучению фармакокинетики и фармакодинамики ДГЭА в дозах 50 и 25 мг ежедневно у 24 здоровых пожилых мужчин и женщин ($67,8 \pm 4,3$ года) в течение 8 дней [38] были получены следующие результаты: период полураспада ДГЭА в крови составил более 20 ч, как и ДГЭА-С, что объясняется обратной трансформацией перорально принятого ДГЭА в ДГЭА-С. Этот механизм наиболее выражен у женщин и обеспечивает длительную циркуляцию неконъюгированного ДГЭА и его метаболитов. В ходе исследования не отмечено кумуляции стероидов, чрезмерной их конверсии в андрогены или эстрогены при некотором увеличении уровня эстрадиола у женщин. Авторы предполагают, что ежедневный пероральный прием 25—50 мг ДГЭА эффективен и безопасен для пожилых пациентов с низким уровнем ДГЭА-С, в то время как прием 50 мг ДГЭА в молодом возрасте может привести к чрезмерному увеличению концентрации стероида в крови. W. Arlt и соавт. [8] показали, что прием 50 мг ДГЭА у лиц в возрасте 49—70 лет восстанавливает ДГЭА-С до уровня, характерного для молодого возраста, а прием 100 мг является супрафизиологической дозой. Предполагается, что терапевтической дозировкой является та, при которой уровни ДГЭА и ДГЭА-С соответствуют молодому возрасту. Аналогичные данные были получены E. Baulieu и соавт. [14].

Кроме перорального применения ДГЭА, изучали транскутанный путь введения препарата, который позволяет избежать эффекта первичной печеночной трансформации ДГЭА [35]. После 2-недельного ежедневного транскутанного применения

ДГЭА у пациентов в возрасте 60—70 лет плазменные уровни ДГЭА и ДГЭА-С увеличились на 175 и 90% соответственно с возвращением к прежним значениям через 7 дней после прекращения лечения. Сывороточный уровень андростендиона увеличился приблизительно на 80%, в то время как уровни тестостерона и дигидротестостерона в сыворотке остались неизменными.

При рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании лечебного эффекта 50 мг ДГЭА в течение 6 мес у 13 мужчин и 17 женщин 40—70 лет, помимо восстановления содержания ДГЭА (ДГЭА-С) до уровней, характерных для молодого возраста, отмечено улучшение физического и психологического состояния у 67% мужчин и 81% женщин при отсутствии изменения либидо [42]. Этот эффект был объяснен увеличением уровня инсулиноподобного фактора роста 1 и уменьшением содержания белка, связывающего его, поскольку изменений в уровнях белка, связывающего половые стероиды, эстрогенов или липидов не выявлено. При продлении наблюдения та же самая группа пожилых пациентов (9 мужчин и 10 женщин в возрасте 50—65 лет) при приеме 100 мг ДГЭА в течение 6 мес [43] показала восстановление соотношения кортизол/ДГЭА-С, характерного для лиц молодого возраста, уменьшение массы жировой ткани и повышение мышечной силы у мужчин. При этом отмечено, что уровни циркулирующих андрогенов (андростендиона, тестостерона, дигидротестостерона) повысились до показателей, наблюдающихся в молодом возрасте у женщин, но не у мужчин. Предполагается, что имеются половые особенности ответа на заместительную терапию ДГЭА. Назначение лицам пожилого возраста 100 мг ДГЭА в течение 3 мес в другом исследовании не выявило влияния ДГЭА на телосложение, а также на уровень простатспецифического антигена в сыворотке или состояние мочевыводящих путей [24].

По данным E. Baulieu и соавт. [14], в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого исследования заместительной терапии 50 мг ДГЭА в течение 12 мес у 280 мужчин и женщин 60—79 лет через 6 мес обнаружено повышение выше физиологического уровня у 21% женщин сывороточного тестостерона и глюкоронида андростендиола при отсутствии их изменений у мужчин; у обследованных 60—69 лет отмечено увеличение минеральной плотности кости в шейке бедра, а у лиц 70—79 лет — в лучевой кости, а также снижение только у женщин уровня телопептида коллагена сыворотки. Кроме того, у женщин отмечено увеличение либидо, улучшение половой функции и полового удовлетворения. Как у мужчин, так и у женщин были выявлены изменения кожных покровов: потливость, уменьшение пигментации лица и эпидермальной атрофии, увеличение секреции сальных желез (особенно у женщин старше 70 лет). Изменений сосудистой функции по данным ультрасонографических методов не отмечено.

После менопаузы уровни тестостерона и андростендиона снижаются на 50%, и в дальнейшем отмечается постепенное снижение содержания ДГЭА-С, что способствовало появлению исследований, изучающих эффективность заместительной

терапии ДГЭА у женщин в постменопаузе. F. Labrie и соавт. [36] при применении местного лечения кремом, содержащим 10% ДГЭА, у 14 женщин 60–70-летнего возраста в течение 12 мес отметили увеличение уровней ДГЭА в крови в 10 раз. Наряду с этим они наблюдали увеличение секреции сальных желез и индекса созревания влагалищного эпителия, минеральной костной плотности бедра, уровня остеокальцина в крови и уменьшение уровня щелочной фосфатазы и гидроксипролина мочи. Другие изменения заключались в сокращении на 10% толщины кожной складки, снижении уровня глюкозы в крови и инсулина без негативного влияния на липидный профиль, улучшении самочувствия пациенток [23]. Полученные данные описывают положительное влияние заместительной терапии ДГЭА у женщин в постменопаузе, не сопровождающееся побочными эффектами. Стимулирующее влияние ДГЭА на влагалищный эпителий при отсутствии гиперплазии эндометрия представляет определенный интерес, поскольку отпадает необходимость в заместительной терапии гестагенами. Напротив, назначение 50 мг ДГЭА перорально в пременопаузе (45–55 лет) 60 женщинам, несмотря на двойное повышение уровней ДГЭА-С, оказало меньшее действие [11]; не выявлено влияния на настроение, мnestические функции, качество жизни или либидо.

Циркулирующие уровни ДГЭА-С у больных с надпочечниковой недостаточностью очень низкие по сравнению с пожилыми людьми. Такой дефицит наблюдается как при первичной (болезнь Аддисона), так и при вторичной надпочечниковой недостаточности. В то время как дефицит глюкокортикоидов и минералокортикоидов при надпочечниковой недостаточности представляет угрозу для жизни и требует заместительной терапии соответствующими гормонами, недостаточность синтеза ДГЭА обычно не угрожает жизни. С другой стороны, несмотря на оптимальную терапию препаратами глюко- и минералокортикоидов, пациенты с болезнью Аддисона нередко отмечают постоянную слабость и плохое самочувствие [10], это послужило основанием для исследования эффективности заместительной терапии ДГЭА у больных с различными видами надпочечниковой недостаточности [31]. Так, J. Young и соавт. [52] показали, что назначение 50 мг ДГЭА 10 пациентам с гипопитуитаризмом привело к восстановлению уровней ДГЭА-С, андростендиона и тестостерона до наблюдающихся у лиц молодого возраста. W. Arlt и соавт. [6] при исследовании эффективности заместительной терапии ДГЭА у молодых женщин с подавленным дексаметазоном надпочечниковым стероидогенезом также показали, что суточная доза ДГЭА 50 мг оптимальна по сравнению с назначением 100 мг, приводящим к супрафизиологическим концентрациям ДГЭА-С.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование заместительной терапии 50 мг ДГЭА, проведенное 24 женщинам с надпочечниковой недостаточностью (14 — с первичной, 10 — с вторичной), подтверждает восстановление физиологических уровней ДГЭА (ДГЭА-С) и андростендиона, повышение уровня тестостеро-

на плазмы до нижней границы нормы, уменьшение депрессии, улучшение общего самочувствия и настроения, увеличение полового влечения [7]. У 19 из 24 пациенток отмечены кожные андрогензависимые побочные эффекты, что было выявлено и другими авторами. Выраженность побочных эффектов не зависела от дозы ДГЭА (50 или 200 мг) [27]. E. Gurnell и V. Chatterjee [29] в проведенном рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании у мужчин ($n = 15$) и женщин ($n = 24$) с болезнью Аддисона после 3 мес применения 50 мг ДГЭА, кроме повышения уровня тестостерона в крови, отметили снижение концентрации белка, связывающего половые стероиды у женщин, в отличие от мужчин. Также в данном исследовании была выявлена тенденция к улучшению качества жизни при обследовании с помощью специальных анкет (General Health Questionnaire). При этом не выявлено влияния на познавательную или половую функции, изменений состава тела или минеральной плотности кости, но заместительная терапия ДГЭА в данном исследовании была кратковременной. Ввиду наличия у мужчин психологических эффектов, не зависящих от изменений уровня тестостерона, было сделано заключение о том, что ДГЭА может действовать непосредственно на ЦНС, а не через увеличение периферического биосинтеза андрогенов.

Сообщения о низких уровнях ДГЭА или ДГЭА-С у пациентов с шизофренией и у лиц со скудными познавательными функциями побудили к клиническим исследованиям, изучившим корреляции сывороточных уровней ДГЭА и ДГЭА-С у пациентов с данной патологией. При оценке изменения памяти, симптомов психической патологии у 17 пациентов с шизофренией и их корреляций с сывороточными уровнями ДГЭА и ДГЭА-С была отмечена отрицательная корреляция уровня ДГЭА и/или соотношения ДГЭА/кортизол с психопатологическими симптомами [30]. В исследовании, проведенном R. Strous и соавт. [46], 30 пациентов с шизофренией были рандомизированы, при этом они стали получать или препарат ДГЭА, или плацебо в дополнение к регулярному нейролептическому лечению. ДГЭА назначали в дозе 100 мг в течение 6 нед. Результаты показали существенное снижение негативной симптоматики, шизофрении и депрессии и беспокойства у пациентов, получающих ДГЭА. Этот эффект был более выражен у женщин. Увеличение уровней ДГЭА и ДГЭА-С в плазме приводило к уменьшению негативных симптомов, но не депрессии и беспокойства. Неблагоприятных эффектов у участвующих в исследовании пациентов не отмечено.

В литературе часто обсуждается вопрос о влиянии ДГЭА на процессы обмена веществ, в частности на ожирение. При обследовании 80 здоровых лиц A. Tchernof и соавт. [48] показали, что уровни ДГЭА были достоверно ниже у лиц с ожирением, что, возможно, было связано с инсулинорезистентностью [42]. G. De Pergola и соавт. [21] выявили обратную связь между уровнем ДГЭА и количеством жировой массы при обследовании женщин с ожирением. Они сообщили, что уровни ДГЭА были обратно пропорционально связаны с индексом массы

тела. В нескольких исследованиях предпринимали попытки применения ДГЭА с целью уточнения его влияния на массу тела. D. Villareal и соавт. [50] при пероральном назначении ДГЭА в дозе 50 мг в день пожилым мужчинам и женщинам в течение 6 мес отметили уменьшение жировой массы. Однако в исследовании S. Welle и соавт. [51] при пероральном назначении ДГЭА в дозе 20 мг/кг в день здоровым добровольцам в течение 4 нед снижения жировой массы не отмечено. В целом нет убедительных данных о влиянии экзогенно вводимого ДГЭА на снижение массы тела при ожирении.

Одним из последствий ожирения и инсулинорезистентности являются атеросклероз и ишемическая болезнь сердца. В исследовании E. Barrett-Connor и соавт. изучали корреляции между серологическим уровнем ДГЭА-С и смертностью у 242 пациентов в возрасте 50–79 лет в течение 12 лет. Была показана обратная связь между уровнем ДГЭА-С и ишемической болезнью сердца, смертностью у пожилых мужчин, чего не отмечено у женщин [12]. В поддержку протективного эффекта ДГЭА при ишемической болезни сердца свидетельствуют данные, полученные J. Slowinska-Srzednicka и соавт. [44]. Авторы сравнили уровни ДГЭА-С сыворотки у женщин в перименопаузе с ангиографически доказанной ишемической болезнью сердца и в контрольной группе. Уровни ДГЭА были значительно ниже в основной группе по сравнению с контрольной. L. Mitchell и соавт. [41] выявили аналогичную зависимость и показали, что эффект ДГЭА не зависит от других известных факторов риска ишемической болезни. Однако отсутствуют данные о результатах исследования, в котором положительное влияние экзогенно вводимого ДГЭА на коронарные артерии было бы подтверждено.

P. Casson и соавт. [17] изучали влияние заместительной терапии ДГЭА на иммунную функцию и обнаружили, что у женщин в постменопаузе при ежедневном пероральном приеме 50 мг в течение 3 нед увеличились количество НК-клеток и цитотоксическая активность одновременно с уменьшением числа Т-хелперов. Учитывая возможную иммуномодулирующую роль ДГЭА, исследовали возможность его использования при лечении иммунодефицитных заболеваний, в частности СПИДа. M. Centurelli и M. Abate обнаружили отрицательную корреляцию концентрации ДГЭА с показателями прогрессии ВИЧ-инфекции [18].

Побочные эффекты заместительной терапии ДГЭА

В литературе имеются данные о некоторых неблагоприятных эффектах (акне, гирсутизм), возникающих при пероральном приеме ДГЭА, а также 1 сообщение [16] о серьезном побочном эффекте — развитии транзиторной желтухи и печеночной дисфункции через 1 нед приема 150 мг ДГЭА. Действительно ли печеночная дисфункция была прямым результатом применения ДГЭА, неизвестно, но предварительно зарегистрированное неблагоприятное влияние пероральных стероидов на функцию печени дает повод для дискуссии. Возможной альтернативой, позволяющей избежать подобных по-

бочных эффектов, является транскутанный путь введения препарата.

Учитывая отсутствие достоверных эпидемиологических и клинических данных относительно безопасности применения ДГЭА, данный препарат не зарегистрирован Управлением по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов (FDA) и повсеместно распространен как пищевая добавка.

Заключение

На сегодняшний день известно, что ДГЭА и ДГЭА-С являются андрогенами, синтезируемыми в сетчатой зоне коры надпочечников, половых желез и ЦНС. Процессы синтеза этих стероидов в надпочечниках регулируются АКТГ, хотя проведенные исследования свидетельствуют о том, что АКТГ не единственный регулятор их продукции. ДГЭА и ДГЭА-С имеют следующие особенности секреции: после рождения увеличение биосинтеза ДГЭА отмечается с началом адrenaрхе и достигает пика в 3-м десятилетии жизни, постепенно снижаясь по мере старения. ДГЭА-С секретируется без циркадного ритма, в то время как ДГЭА, как и кортизол, имеет циркадный ритм секреции с максимальным уровнем в утренние часы. В многочисленных исследованиях на животных показано влияние ДГЭА на функции ЦНС, сердечно-сосудистую и иммунную системы, антиканцерогенный эффект, снижение массы тела, изменения минеральной плотности костной ткани и т. д. Заместительная терапия ДГЭА в дозе 50–100 мг у пожилых людей, приводящая к повышению уровней ДГЭА-С до характерных для лиц молодого возраста, способствовала увеличению минеральной плотности кости, улучшению половой функции и общего самочувствия. Многие из этих эффектов были более выражены у женщин, что свидетельствует о том, что ДГЭА является предшественником биосинтеза андрогенов и эстрогенов. При исследовании заместительной терапии ДГЭА у больных с надпочечниковой недостаточностью были выявлены тенденции к улучшению качества жизни пациентов. Данные о положительном влиянии экзогенно вводимого ДГЭА на коронарные артерии и снижение массы тела при ожирении противоречивы.

Таким образом, важность и многофункциональность ДГЭА не вызывают сомнений, однако требуются долговременные исследования для окончательного определения значения ДГЭА в организме человека, а также оценки безопасности его длительного использования, поскольку по эпидемиологическим данным заместительная терапия ДГЭА может влиять на сердечно-сосудистую заболеваемость, смертность, хронические когнитивные заболевания или онкологический риск.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998.
2. Гончаров Н. П., Каця Г. В., Калинин С. Ю. и др. // Пробл. эндокринолог. — 2001. — № 4. — С. 23.

3. Гончаров Н. П., Колесникова Г. С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. — М., 2002.
4. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология. — М., 2000.
5. Уварова Е. В. // Гедеон Рихтер в СНГ. Научно-информационный медицинский журнал. — 2002. — № 3.
6. Arlt W., Justl H. G., Callies F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 6. — P. 1928—1934.
7. Arlt W., Callies F., van Vlijmen J. C. et al. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 341, N 14. — P. 1013—1020.
8. Arlt W., Haas J., Callies F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 6. — P. 2170—2176.
9. Arvat E., Di Vito L., Lanfranco F. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 45, N 9. — P. 3141—3146.
10. Baker S. J. K., Hunt P. J., Wass J. A. H. // J. Endocrinol. — 1997. — Vol. 155. — Suppl. — P. 2.
11. Barnhart K. T., Freeman E., Grisso J. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 11. — P. 3896—3902.
12. Barrett-Connor E., Goodman-Gruen D. // Circulation. — 1995. — Vol. 91, N 6. — P. 1757—1760.
13. Barrett-Connor E., von Muhlen D., Laughlin G. A., Kripke A. // J. Am. Geriatr. Soc. — 1999. — Vol. 47, N 6. — P. 685—691.
14. Baulieu E. E., Thomas G., Legrain S. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2000. — Vol. 97, N 8. — P. 4279—4284.
15. Bergeron R., de Montigny C., Debonnel G. // J. Neurosci. — 1996. — Vol. 16, N 3. — P. 1193—1202.
16. Buster J. E., Casson P. R., Straughn A. B. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 166, N 4. — P. 1163—1170.
17. Casson P. R., Carson S. A. // Int. J. Fertil. — 1996. — Vol. 41, N 4. — P. 412—422.
18. Centurelli M. A., Abate M. A. // Ann. Pharmacother. — 1997. — Vol. 31, N 5. — P. 639—642.
19. Danenberg H. D., Ben-Yehuda A., Zakay-Rones Z. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 9. — P. 2911—2914.
20. Dehydroepiandrosteron (DHEA) and aging; biologic actions and effects of administration nih guide. — 1997. — Vol. 26, N 8. — PA NUMBER: PA-97-051 P. T. 34. — National Institute on Aging. — National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
21. De Pergola G., Zamboni M., Sciaraffia M. et al. // Int. J. Obes. Relat. Metab. Dis. — 1996. — Vol. 20, N 12. — P. 1105—1110.
22. DHEA a Comprehensive Review / Eds J. H. H. Thijssen, H. Nieuwenhuijse. — New York; London, 1999.
23. Diamond P., Cusan L., Gomez J. L. et al. // J. Endocrinol. — 1996. — Vol. 150. — Suppl. — P. S43—S50.
24. Flynn M. A., Weaver-Osterholtz D., Sharpe-Timms K. L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 5. — P. 1527—1533.
25. Friess E., Trachsel L., Guldner J. // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 268, N 1. — P. 107—113.
26. Gatto V., Aragno M., Gallo M. et al. // Oncol. Rep. — 1998. — Vol. 5, N 1. — P. 241—243.
27. Gebre-Medhin G., Husebye E. S., Mallmin H. et al. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 52, N 6. — P. 775—780.
28. Greendale G. A., Edelstein S., Barrett-Connor E. // J. Bone Mineral Res. — 1997. — Vol. 12, N 11. — P. 1833—1843.
29. Gurnell E. M., Chatterjee V. K. // Eur. J. Endocrinol. — 2001. — Vol. 145, N 2. — P. 103—106.
30. Harris D. S., Wolkowitz O. M., Reus V. I. // Wld J. Biol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 2, N 2. — P. 99—102.
31. Hunt P. J., Gurnell E. M., Huppert F. A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 12. — P. 4650—4656.
32. Ibanez L., Dimartino-Nardi J., Potau N., Saenger P. // Endocr. Rev. — 2000. — Vol. 21, N 6. — P. 671—696.
33. Kalmijn S., Launer L. J., Stolk R. P. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 3487—3492.
34. Kimonides V. G., Spillantini M. G., Sofroniew M. V. et al. // Neuroscience. — 1999. — Vol. 89, N 2. — P. 429—436.
35. Labrie F., Belanger A., Cusan L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2403—2409.
36. Labrie F., Diamond P., Cusan L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 10. — P. 3498—3505.
37. Laughlin G. A., Barrett-Connor E. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 10. — P. 3561—3568.
38. Legrain S., Massien C., Lahlou N. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 85, N 9. — P. 3208—3217.
39. Leowattana W. // J. Med. Assoc. Thai. — 2001. — Vol. 84. — Suppl. 2. — P. S605—S612.
40. Majewska M. D. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 774, N 29. — P. 111—120.
41. Mitchell L. E., Sprecher D. L., Borecki I. B. et al. // Circulation. — 1994. — Vol. 89, N 1. — P. 89—93.
42. Morales A. J., Nolan J. J., Nelson J. C., Yen S. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1994. — Vol. 78, N 6. — P. 1360—1367.
43. Morales A. J., Haubrich R. H., Hwang J. Y. et al. // Clin. Endocrinol. — 1998. — Vol. 49, N 4. — P. 421—432.
44. Slowinska-Srzednicka J., Malczewska B., Srzednicki M. et al. // J. Intern. Med. — 1995. — Vol. 237, N 5. — P. 551—553.
45. Solerte S. B., Fioravanti M., Vignati G. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 9. — P. 3260—3267.
46. Strous R. D., Maayan R., Lapidus R. et al. // Arch. Gen. Psychiatry. — 2003. — Vol. 60, N 2. — P. 133—141.
47. Szathmari M., Szucs J., Feher T., Hollo I. // Osteoporos. Int. — 1994. — Vol. 4, N 2. — P. 84—88.
48. Tchernof A., Despres J. P., Belanger A. et al. // Metabolism. — 1995. — Vol. 44, N 4. — P. 513—519.
49. Vermeulen A. // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 1995. — Vol. 774, N 29. — P. 121—127.
50. Villareal D. T., Holloszy J. O., Kohrt W. M. // Clin. Endocrinol. — 2000. — Vol. 53, N 5. — P. 561—568.
51. Welle S., Jozefowicz R., Statt M. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1990. — Vol. 71, N 5. — P. 1259—1264.
52. Young J., Couzinet B., Nahoul K. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82, N 8. — P. 2578—2585.
53. Zwain I., Yen S. // Endocrinology. — 1999. — Vol. 140, N 2. — P. 880—887.

Поступила 18.05.03