

Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор)

Н.П. Гончаров, Г.В. Каця

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Россия, 115478, Москва, ул. Москворечье, 1

Контакты: Николай Петрович Гончаров goncharovn@endocrincentr.ru

Представлена фундаментальная информация относительно метаболизма дегидроэпиандростерона (ДГЭА), его биологической роли и возможности использования для заместительной терапии. Рассмотрены видовые различия в синтезе ДГЭА в коре надпочечников. ДГЭА и ДГЭА-сульфат вырабатывают надпочечники только представителей отряда приматов, т. е. человека, высших и низших обезьян. Их синтез идет по Δ5-пути: холестерин → прегненолон → 17-гидроксипрегненолон → ДГЭА. Надпочечники других видов животных, включая крыс и мышей, не синтезируют ДГЭА. Вместе с тем определенные структуры мозга не только человека и обезьян, но и других животных синтезируют *de novo* ДГЭА и его предшественники, которые обозначаются как нейростероиды. Показано, что клетки Пуркинье, которые играют важную роль в формировании памяти и в процессе обучения, являются главным местом образования нейростероидов у млекопитающих и других позвоночных. Для выяснения возрастной динамики циркулирующего ДГЭА и других стероидов у человека нами проведено изучение его уровня в различные периоды постнатального развития. Пик образования гормона приходится на возраст 25–30 лет. В промежутке от 20 до 90 лет его уровень у человека падает на 90 %. Уровень кортизола в крови с возрастом не изменяется, что приводит к дисбалансу в соотношении кортизол/ДГЭА. Доказана определяющая роль ДГЭА как источника (предшественника) биологически активных половых стероидов: тестостерона, эстрадиола и эстрогена в периферических тканях. Рассмотрены биодоступность и возможные механизмы взаимодействия гормона с физиологическими и патологическими процессами в организме человека и животных. В экспериментах на животных показана более высокая биодоступность ДГЭА при трансдермальном введении по сравнению с его приемом *per os*, так как в этом случае не происходит быстрая инактивация стероида в печени при первом пассаже. Большинство современных исследований у мужчин и женщин демонстрируют выраженную зависимость биодоступности ДГЭА в организме от способа введения препарата.

Ключевые слова: дегидроэпиандростерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, кортизол, видовые особенности, возрастная динамика, биосинтез, надпочечники, старение, биодоступность, заместительная терапия

DOI: 10.17650/2070-9781-2015-1-13-22

Dehydroepiandrosterone biosynthesis, metabolism, biological effects, and clinical use (analytical review)

N.P. Goncharov, G.V. Katsiya

Endocrinology research center, Ministry of Health of Russia; 1 Moskvorech'e St., Moscow, 115478, Russia

The review presents the fundamental information on the metabolism of dehydroepiandrosterone (DHEA), its biological role and possibilities of its use for replacement therapy. There were studied species differences in the synthesis of DHEA in the adrenal cortex. It was found that DHEA and DHEA-sulfate are produced only by the adrenal glands of humans and monkeys, including lower monkeys. Their biosynthesis involves the following steps: cholesterol → pregnenolone → 17-hydroxypregnenolone → DHEA. The adrenal glands of other species, including rats and mice do not synthesize DHEA. At the same time, in certain brain structures not only in man and monkey, but also in other animals DHEA and its precursors are synthesized *de novo* which are denoted as neurosteroids. It was demonstrated that Purkinje cells which play an important role in memory formation and learning are mainly place neurosteroid formation in mammals and other vertebrates. To establish the relationship of age and the level of DHEA and other steroids we studied the dynamics of their levels at different periods of postnatal development of people. Peak concentration DHEA observed in aged 25–30 years. In the interval from 20 to 90 years in humans the level falls approximately for 90 %. Cortisol levels in blood does not vary with age, leading to an imbalance in the ratio of cortisol/DHEA. Proved a major role of DHEA as a source (precursor) for the synthesis of biologically active sex steroids — testosterone, estradiol and estrone in peripheral tissues. This review presents the bioavailability of DHEA in various physiological and pathological processes in humans and animals. In animal experiments has shown a higher bioavailability of DHEA in transdermal administration as compared with oral administration as in this case there is no steroid rapid inactivation in the liver during its first passage. According to recent studies there is a pronounced dependence of bioavailability of DHEA during replacement therapy from the method of drug administration.

Key words: dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, cortisol, species differences, age dynamics, biosynthesis, adrenal glands, aging, bioavailability, replacement therapy



Введение

Последние 50 лет ознаменованы огромными достижениями в эндокринологии, первоосновой которых является биохимия гормонов. Она стала общебиологической наукой. К середине 50-х годов прошлого века из биологических сред животных и человека были выделены практически все стероиды надпочечников и половых желез. Расшифрована их химическая структура, установлена последовательность биосинтеза, изучен метаболизм, охарактеризована биологическая активность. Раскрыты принципиальные механизмы управления синтезом и секрецией стероидов. Создание и широкое внедрение методов радиоиммунного анализа, а затем еще более чувствительных неізотопных методов определения циркулирующих гормонов в микрообъемах биологического материала радикально изменило возможности изучения эндокринной системы человека и животных *in vivo*.

Практически все основные нарушения функции эндокринной системы обусловлены тремя состояниями: высоким уровнем секретлируемого гормона, низким уровнем его продукции и изменением чувствительности к гормонам на уровне ткани-мишени.

Достаточно широко изучено поведение гормонов на протяжении всей жизни человека. Продукция некоторых гормонов, например кортизола, с возрастом не изменяется (он обеспечивает жизнеспособность организма). Секреция других гормонов, таких как гормон роста и дегидроэпиандростерон (ДГЭА), при старении драматически падает. Любые болезни, стрессорные ситуации ускоряют процесс снижения их продукции аденогипофизом и надпочечниками. Это приводит к дисбалансу циркулирующих гормонов и тем самым к нарушению регуляции катаболического и анаболического векторов обмена.

Изучено поведение циркулирующих надпочечниковых андрогенов в различные периоды жизни: высокая секреция в первые 2 мес после рождения, «выключение» их продукции до начала пубертата, стремительное нарастание уровня в крови к 30 годам, а затем неуклонное его падение с возрастом со скоростью 60 нг/мл/год. Такая возрастная динамика ДГЭА была и во многом остается интригующей биологической загадкой для исследователей. Вторая загадка состоит в том, что мы не можем объяснить, почему ДГЭА и его сульфатная форма (ДГЭА-сульфат, ДГЭАС) продуцируются надпочечниками к 30 годам в таких огромных количествах (до 40 мг/сут), намного превышая продукцию кортизола.

На протяжении 50 лет с момента открытия ДГЭА его рассматривали исключительно в качестве предшественника в системе синтеза тестостерона и эстрогенов. И только 15–20 лет тому назад возник настоящий бум вокруг ДГЭА, после того как были опубликованы результаты клинических наблюдений с назначением

физиологических (50 мг/сут) и фармакологических доз (200–400 мг/сут) этого гормона людям после 60 лет с принципиальным улучшением их качества жизни. За эти годы опубликованы тысячи работ, посвященных изучению ДГЭА, результаты которых пока однозначно не ответили на главный вопрос о его биологическом значении.

Теперь признана общебиологическая закономерность — ДГЭА вырабатывают надпочечники только представителей отряда приматов, т. е. человека, высших и низших обезьян. Адреналовые железы всех других животных его практически не производят. Вместе с тем определенные структуры мозга человека, обезьян и других животных синтезируют *de novo* ДГЭА и его предшественники: прегненолон, прегненолон-сульфат, 17-гидроксипрегненолон, которые были обозначены как нейростероиды. Их значение в функции мозга пока полностью не выяснено.

Для выяснения возрастной динамики циркулирующего ДГЭА и других стероидов у человека нами проведено изучение его уровня в различные периоды постнатального развития, включая предельный биологический возраст долгожителей горных районов Закавказья — 100 и более лет. Продукция ДГЭА и андростендиона с возрастом неуклонно снижается, достигая минимальных значений к 100 годам. Важно отметить, что уровень общего тестостерона с возрастом существенно не изменяется. Исключение составляют пожилые мужчины, страдающие хроническими заболеваниями. У них продукция тестостерона была резко снижена. Уровень кортизола в крови с возрастом также не изменяется, что приводит к дисбалансу в соотношении кортизол/ДГЭА. Доминирование кортизола способствует супрессии иммунной системы, а также нарастанию деструктивных процессов в гиппокампе.

Однозначно показано, что заместительная терапия ДГЭА в физиологических дозах (50 мг/сут) при возрастном или патологическом его дефиците принципиально улучшает качество жизни. ДГЭА обоснованно рассматривается как естественный антагонист кортизола в связи с их разнонаправленным влиянием на иммунную систему и функцию мозга, в частности на гиппокамп. При этом ДГЭА обладает протекторным действием, а кортизол оказывает деструктивное воздействие. Доказательство специфического биологического действия того или иного гормона относится и к ДГЭА.

Впервые ДГЭА был выделен из мочи человека в 1934 г. [1]. И только спустя 10 лет, в 1944 г., P.L. Munson et al. [2] изолировали из мочи ДГЭАС. В 1954 г. свободная форма стероида после процедуры сольволиза была выделена из крови человека [3]. Французский исследователь Е.Е. Baulieu доказал, что ДГЭАС секретруется надпочечниками, и определил его высокую концентрацию в крови общей циркуляции [4, 5].

Вплоть до 1990-х годов ДГЭА рассматривался как предшественник в системе синтеза тестостерона и андростендиона у мужчин и эстрогенов — эстрадиола и эстрона у женщин. После его синтеза и обнаружения очень слабого андрогенного и анаболического действия интерес к нему был утрачен.

Появление технологии гормонального иммуноанализа, радиоиммунологических и иммуноферментных методов открыло принципиально новые возможности определения как низкомолекулярных гормонов, к которым относятся эндогенные стероиды, так и пептидных, гликопротеиновых гормонов и других биологически активных соединений. В нескольких лабораториях, в том числе в лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ЭНЦ РАМН, были разработаны высокочувствительные методы иммуноанализа ДГЭА и его сульфатной формы, что позволило проводить количественное определение стероида в различных биологических средах человека (кровь, моча, слюна, спинномозговая жидкость). Вскоре была открыта очень важная биологическая закономерность: в надпочечниках ДГЭА образуется только у приматов, включая различные виды низших обезьян. В то же время синтез гормона *de novo* в различных структурах мозга у последних также имеет место. У грызунов он практически не синтезируется надпочечниками, однако в тканях мозга образуется в значительных количествах. Эти данные, с учетом выявленной позже важной роли ДГЭА и ДГЭАС в нервной ткани, позволили отнести их к нейростероидам.

Вторым очень важным моментом было открытие зависимости продукции ДГЭА у человека от возраста. Пик его образования приходится на возраст 25–30 лет. В промежутке от 20 до 90 лет уровень ДГЭА у человека падает на 90 %. Наибольшая скорость снижения регистрируется в возрасте от 50 до 60 лет. Уменьшение продукции гормона ассоциировано с развитием возрастной патологии: сердечно-сосудистых заболеваний, рака, остеопороза, атеросклероза, болезни Альцгеймера, снижением активности иммунной системы и др. Накопление такой информации возродило интерес к ДГЭА.

Возможности изучения биохимических и физиологических параметров ДГЭА в организме ограничены исследованиями у человека и экспериментами в основном на низших обезьянах Старого Света и частично на человекообразных обезьянах [6].

ДГЭА и ДГЭАС синтезируются сетчатой зоной коры надпочечников. Из всех стероидов ДГЭАС циркулирует в периферической крови в наибольшей концентрации (рис. 1).

Несмотря на большое количество исследований (только за последние 10 лет — свыше 15000 публикаций), биологическая роль и специфический механизм действия ДГЭА остаются практически нераскрытыми. Получено множество данных, позволяющих с различ-

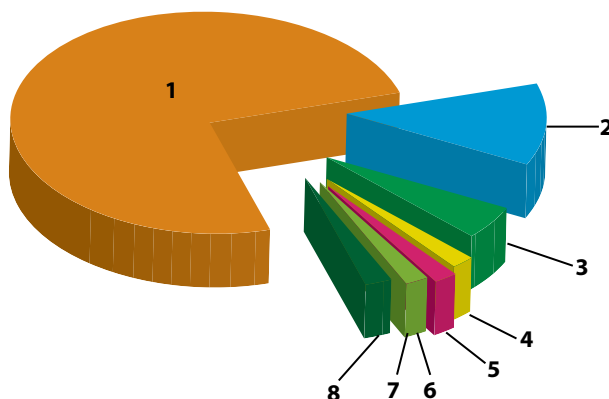


Рис. 1. Средние уровни основных стероидных гормонов в периферической крови у молодых мужчин (по данным лаборатории биохимической эндокринологии и гормонального анализа ФГБУ ЭНЦ Минздрава России): 1 — ДГЭАС (3500 нмоль/л); 2 — кортизол (300 нмоль/л); 3 — ДГЭА (35 нмоль/л); 4 — кортикостерон (30 нмоль/л); 5 — тестостерон (18 нмоль/л); 6 — 17-гидроксипрегненолон (7 нмоль/л); 7 — 17-гидроксипрегненолон (7 нмоль/л); 8 — 11-дезоксикортизол (8 нмоль/л)

ной степенью вероятности предполагать наличие его защитного эффекта при развитии ожирения, онкологических заболеваний, диабета, нарушений процесса адаптации, памяти, иммунной и сердечно-сосудистой систем, депрессии, болезни Альцгеймера и другой патологии, ассоциированной с возрастом. Заместительная терапия ДГЭАС при его возрастном или патологическом дефиците улучшает качество жизни.

ДГЭА рассматривается как буферный стероид. В отличие от всех других стероидов, специфические рецепторы к ДГЭА не идентифицированы. Его биологическое действие имеет широкий диапазон и определяется характером нарушения гомеостаза в зависимости от специфики конкретного воздействия на организм. По своему биологическому действию ДГЭА и ДГЭАС рассматриваются как естественные антиглюкокортикоиды.

Образование и метаболизм дегидроэпандростерона

Синтез ДГЭА и ДГЭАС происходит в надпочечниках, и только небольшая часть (около 8–10 %) образуется гонадами [7, 8]. Схема биосинтеза стероида приведена на рис. 2. Как и другие стероиды, он образуется из холестерина или *de novo* из ацетата. Первым продуктом ферментативной реакции является прегненолон (прегненолон-сульфат для сульфатной формы стероида). Последующее гидроксирование прегненолона в положении С17 обеспечивает образование 17 α -гидроксипрегненолона, который и является непосредственным предшественником ДГЭА. Кроме стероидсекретирующих желез, ДГЭА синтезируется *de novo* и метаболизируется в мозге, поэтому его относят к нейростероидам [9]. Нами на модели старых самцов макака-резус с очень низким уровнем ДГЭА было показано стойкое активирующее влияние введения его малых

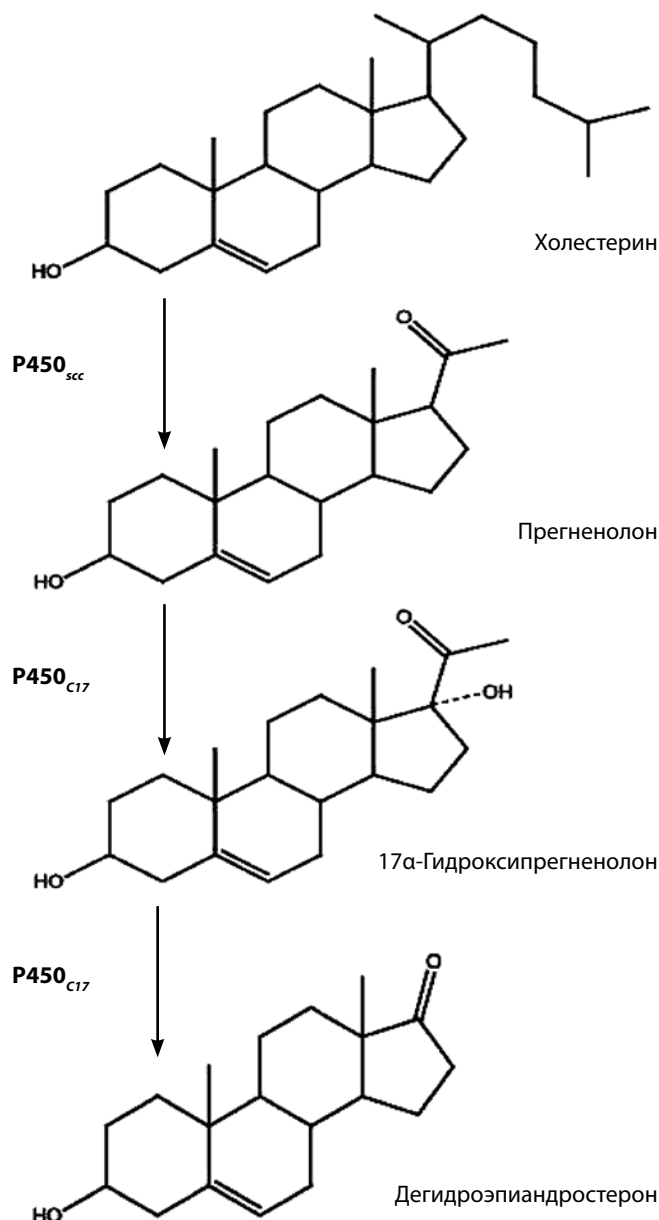


Рис. 2. Схема биосинтеза ДГЭА

доз на высшую нервную деятельность с резким повышением двигательной активности и пищевой мотивации [10].

Как уже говорилось выше, ДГЭАС циркулирует в периферической крови в самой высокой концентрации из всего спектра стероидов, включая кортизол. Концентрация ДГЭАС в крови у здоровых мужчин превышает содержание тестостерона в 200–1000 раз, а у женщин его содержание в 5000–25000 раз больше, чем 17р-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 ДГЭАС не превышает 1,0–1,5 мкмоль/л [11–16]. Наиболее высокая скорость падения концен-

трации ДГЭА и ДГЭАС приходится на возраст от 50 до 60 лет. Метаболический клиренс сульфатной формы стероида достигает 15 л/день, суточная продукция его в «цветущем» репродуктивном возрасте — 25–30 мг. Период полувыведения гормона составляет 8–10 ч, а его свободной формы — не более 30 мин. Содержание ДГЭАС на протяжении суток не претерпевает существенных колебаний. Это можно объяснить замедленным метаболическим клиренсом. В то же время его свободная форма имеет достаточно четкие суточные колебания в молодом возрасте (снижение к 16–17 часам), которые в значительной степени повторяют суточный ритм кортизола [16, 17]. Для ДГЭАС характерны половые различия: у женщин его концентрация на 15–20 % ниже, чем у мужчин, паритетных по возрасту. Вместе с тем возрастное падение продукции ДГЭАС у женщин имеет такую же закономерность, как и у мужчин. По некоторым данным [18], у молодых женщин уровень ДГЭА выше, чем у мужчин аналогичного возраста. После 50 лет половые различия в его плазменной концентрации исчезают. В то же время для ДГЭАС половые различия в молодом возрасте отсутствуют, а после 50 лет его уровень у женщин значительно ниже, чем у мужчин. Вне зависимости от пола для ДГЭАС характерны выраженные индивидуальные колебания. Некоторые авторы объясняют это генетическими факторами [12]. Мы полагаем, что это может быть также связано со стрессорными ситуациями, обусловленными острыми и хроническими заболеваниями, которые могут, соответственно, активировать и ингибировать продукцию стероида. ДГЭАС, 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. Получены доказательства того, что биологической активностью обладает как свободная форма ДГЭА, так и связанная с альбумином. Необходимо особо отметить, что такая же закономерность установлена и для тестостерона [19].

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 ДГЭАС. К 80 годам его уровень не превышает 5 нмоль/л. Метаболический клиренс свободной формы составляет 1700 л/день. В молодом возрасте продукция гормона колеблется от 2 до 7 мг/сут, а период полураспада не превышает 8–30 мин.

Нами проведены исследования по изучению динамики содержания надпочечниковых андрогенов — андростендиона и ДГЭА у мужчин различных возрастных групп, проживающих на Кавказе, включая группу дол-

гожителей (по классификации Всемирной организации здравоохранения) 90–112 лет [20]. В исследуемую когорту вошли только клинически здоровые мужчины. Медиана содержания ДГЭА прогрессивно снижалась с 17 нмоль/л у мужчин 20–35 лет до 4 нмоль/л у долгожителей. Показано, что количественная зависимость содержания ДГЭА от возраста у клинически здоровых мужчин (β -коэффициент = $-0,80$; $p = 0,000$) подчиняется уравнению линейной регрессии: $\text{ДГЭА} = 23,23 - 0,1947 \times \text{возраст мужчины}$. Наиболее 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 (β -коэффициент = $-0,58$; $p = 0,000$), прогестерона (β -коэффициент = $-0,27$; $p = 0,003$), 17α -гидрокси-

прегненолона (β -коэффициент = $-0,78$; $p = 0,000$), 17α -гидроксипрегностерона (β -коэффициент = $-0,74$; $p = 0,000$). Возрастное снижение уровня андрогенов и предшественников отражает тенденцию к общему угасанию функциональной активности надпочечных желез. Вместе с тем содержание жизненно важного адаптивного гормона кортизола, его предшественника 11-дезоксикортизола, а также тестикулярного гормона тестостерона поддерживается на постоянном уровне у всех возрастных групп, включая долгожителей (рис. 3, 4).

Как уже отмечалось, ДГЭА и ДГЭАС – взаимно превращающиеся стероиды. В этом принимают участие сульфатаза, которая присутствует в самых различных тканях, и сульфотрансфераза, представленная в стероид-секретирующих железах, в печени и в меньшей степени в мышцах и мозге.

В исследованиях с инфузией меченого ДГЭАС было показано, что 50–70 % циркулирующего в крови ДГЭА образуется из сульфатной формы [21]. По данным

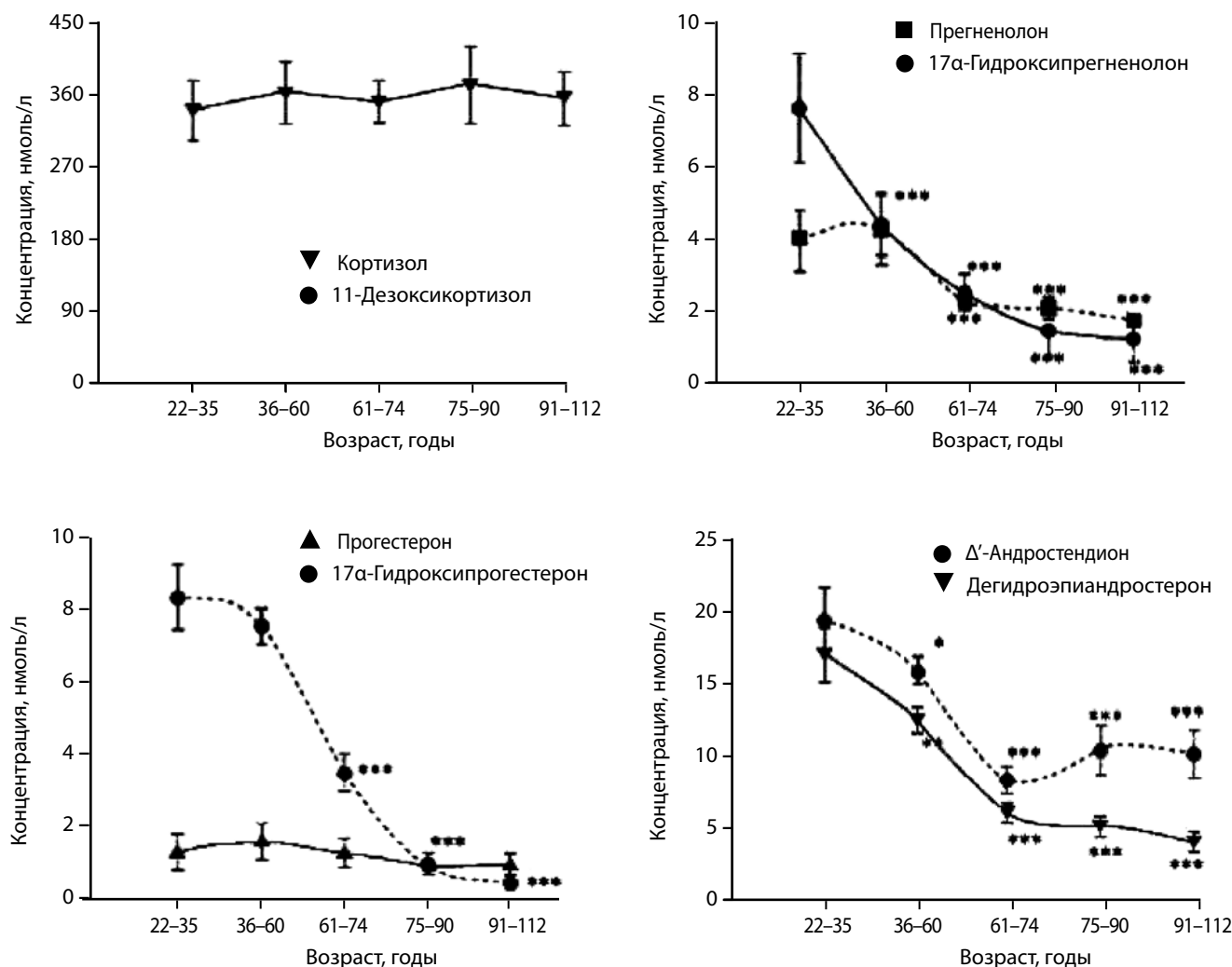


Рис. 3. Содержание гормонов у мужчин различных возрастных групп, включая долгожителей

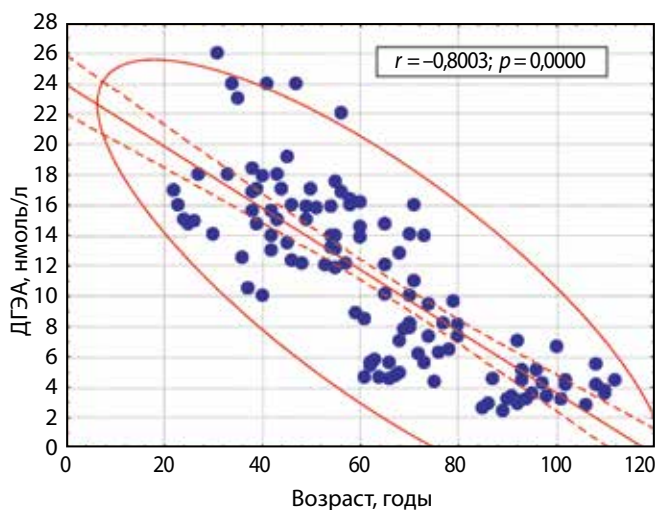


Рис. 4. Индивидуальная возрастная динамика ДГЭА у мужчин в возрастном диапазоне 23–112 лет

других авторов [22], только 15–30 % ДГЭАС трансформируется в свободную форму. Последние авторы приводят данные о суточной продукции ДГЭА порядка 12 мг. Образование сульфатной формы из свободной не превышает 6–8 % [21, 22]. Учитывая тот факт, что лишь малое количество ДГЭАС образуется из свободной формы, трудно понять, каким образом после ежедневного приема *per os* 50 мг ДГЭА плазменная концентрация сохраняется уравновешенной и составляет 5–10 мкмоль/л ДГЭАС и только 20 нмоль/л свободной формы.

Как уже говорилось выше, ДГЭА является предшественником половых стероидов, в частности тестостерона и эстрогена. У молодых женщин превращение ДГЭА в эстрон достигает 0,16 % [23], а у женщин в постменопаузальном периоде увеличивается до 0,58 %. Если считать суточную продукцию ДГЭА у них равной 3 мг, то синтез эстрогена в организме достигает порядка 20 мкг/сут.

Что касается величины трансформации ДГЭА в тестостерон у женщин, то она достигает 0,87 %, а у мужчин – 0,62 % [24].

Наряду с вышеназванными путями трансформации 5–7 % ДГЭА как у мужчин, так и у женщин превращается в Δ^5 -андростендиол. Образование данного стероида имеет биологическое значение, так как он связывается с эстрогеновыми рецепторами. Доказана его эстрогенная активность [25].

Необходимо подчеркнуть, что все приведенные данные о величине трансформации ДГЭА основаны на значениях циркуляторных уровней гормонов, тогда как более значимое их количество образуется и накапливается в различных тканях, прежде всего в тканях-мишенях и в жировой ткани. Хорошей иллюстрацией является образование 5α -дигидротестостерона (5α -ДГТ), который циркулирует в крови в очень низкой концентрации, а в тканях-мишенях, например в предстатель-

ной железе, накапливается в больших количествах, обеспечивая пролиферативные процессы.

Только для отряда приматов характерна такая высокая продукция ДГЭА и способность периферических тканей конвертировать их в более активные андрогены и эстрогены. С возрастом процесс периферической трансформации ДГЭА замедляется, что может быть причиной формирования таких состояний, как ожирение и инсулиновая резистентность. В 1988 г. F. Labrie ввел понятие интракринологии – раздела эндокринологии, в котором рассматриваются пути и механизмы образования андрогенов и эстрогенов из ДГЭА внутри клеток периферических тканей. В последнее время во многом выяснены некоторые генетические аспекты этого процесса. Найдены гены, контролирующие активность конкретных внутриклеточных специфических ферментов, ответственных за образование того или иного стероида.

Внутриклеточный метаболизм дегидроэпиандростерона в тканях органов-мишеней

Важным этапом в изучении биохимии надпочечниковых андрогенов явились работы, в которых была доказана способность надпочечников человека и отдельных видов обезьян секретировать ДГЭА и андростендион. В связи с этим всегда возникал ключевой вопрос: зачем в организме приматов синтезируется ДГЭА в огромном количестве? Еще более интригующим моментом является динамика изменения уровня ДГЭА в крови в различные периоды жизни человека: он очень низкий до начала пубертата, заметно повышается с 6–8 лет и постепенно нарастает по мере полового созревания с выходом на максимальную продукцию к 30 годам, а затем постепенно снижается со средней скоростью 60 нг/год. К 75 годам содержание ДГЭА не превышает 20–25 % от уровня максимальной продукции.

Целенаправленными исследованиями группы проф. F. Labrie [26] была доказана определяющая роль ДГЭА как источника (предшественника) образования биологически активных половых стероидов – тестостерона, эстрадиола и эстрогена в периферических тканях. В 1988 г. он предложил ввести понятие «интракринология» с принципом интракринной регуляции наряду с существующими эндокринным, паракринным и аутокринным механизмами гуморальной регуляции. При интракринной регуляции ДГЭА, образующийся в надпочечниках, попадая в кровь общей циркуляции, достигает периферических тканей, где внутри самих клеток с помощью соответствующих ферментных систем происходит его трансформация в биологически активные стероидные гормоны эстрадиол и/или тестостерон, которые, не покидая клетки, осуществляют присущее им биологическое действие. Иными словами, они не проникают во внеклеточное пространство и общий кровоток.

В дальнейшем методами молекулярной биологии и генетики были найдены гены, кодирующие функцию ферментных систем, ответственных за трансформацию ДГЭА в андрогены и/или эстрогены в периферических тканях [27–34]. Поэтому, естественно, количество образующихся половых стероидов в тканях-мишенях будет определяться уровнем активности соответствующих ферментативных систем в клетках тканей-мишеней.

По современным представлениям, снижение с возрастом продукции ДГЭА и особенно ДГЭАС сопровождается существенным уменьшением внутриклеточного образования андрогенов и эстрогенов в периферических тканях-мишенях.

В ряде работ показано наличие прямой корреляции низкого уровня ДГЭА с дисгормональным раком предстательной железы [35] и молочной железы [36], а в экспериментах на животных выявлен протекторный эффект ДГЭА на развитие опухолевого процесса [37–39]. В отличие от кортизола, ДГЭА оказывает активирующее действие на иммунную систему, что было обнаружено у женщин, получавших его в постменопаузальный период [40]. Прием ДГЭА в пожилом возрасте приводит к улучшению качества жизни как у мужчин, так и у женщин, что было зарегистрировано в целом ряде исследований [41, 42].

Внутриклеточное образование половых стероидов из ДГЭА имеет важное биологическое значение как автономный источник их продукции, независимый от половых желез. У мелких лабораторных животных, надпочечники которых не вырабатывают ДГЭА, кастрация сопровождается полным отсутствием в крови половых стероидов. В то же время у человека при фармакологической или хирургической кастрации уровень андрогенов или эстрогенов снижается, но локальное внутриклеточное их производство в тканях позволяет в определенной степени компенсировать функции половых стероидов. По данным ряда авторов, до 35 % активных андрогенов у мужчин образуется внутриклеточно в периферических тканях из ДГЭА и андростендиона надпочечников. У женщин процент образования эстрогенов еще выше – 75 % до менопаузы и 100 % после менопаузы [43]. Степень такой компенсации индивидуальна и определяется механизмами, изложенными выше. К ним можно добавить и такой механизм, как гормон-рецепторное взаимодействие. Наиболее наглядная клиническая ситуация – состояние менопаузы у женщин, которая протекает с индивидуальной вариабельностью. А она, в свою очередь, определяется величиной насыщенности организма женщин эстрогенами. Основными ферментативными системами, обеспечивающими внутриклеточное образование 17 β -эстрадиола, являются: 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа/ Δ^5 - Δ^4 -изомераза, 17 α -гидроксистероиддегидрогеназа, 5 α -редуктаза и ароматаза. Если учесть то обстоятельство, что примерно в 40 % случаев рак молочной

железы, предстательной железы, яичников и шейки матки является гормонозависимым, то становятся понятными усилия многих групп ученых по поиску фармакологических препаратов, с помощью которых можно было бы контролировать активность этих ключевых ферментов, включая и внутриклеточный уровень. К этой группе препаратов относятся антиэстрогены и антиандрогены [44, 45]. Необходимо также отметить важное биологическое значение баланса в соотношении эстрадиол/эстрон, который поддерживается ферментативной системой 17 α -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа. Эти гормоны играют важную роль в функции клеток и их пролиферации. А ген, кодирующий функцию 17 α -гидроксистероиддегидрогеназы, экспрессируется в стероидсекретирующей и периферических тканях [46]. Рентгеноструктурный анализ позволил определить структуру данного фермента, а позже был выделен в кристаллическом виде комплекс 17 α -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа с эстрадиолом, что открывает возможность целенаправленного синтеза препаратов, ингибирующих активность фермента, и имеет большое значение для эндокринологии и терапии гормонозависимого рака.

Сотрудниками проф. F. Labrie [26, 47] было выполнено большое исследование по анализу метаболизма стероидов C19 (включая ДГЭА и ДГЭАС) и C21 у мужчин и женщин в зависимости от их возраста. Ими был выбран возраст 20–30 лет (максимальная продукция надпочечниковых андрогенов) и 70–80 лет, когда продукция ДГЭА резко падает.

Содержание ДГЭА, ДГЭАС, андрост-5-ен-3 β ,17 β -диола, андрост-5-ен-3 β ,17 β -диол-сульфата, эфиров жирных кислот андростендиона драматически падает с возрастом. Однако особо необходимо подчеркнуть наиболее интенсивное снижение ДГЭА (до 74 %), которое происходит к 50–60 годам. По мнению авторов, конъюгированные метаболиты 5 α -ДГТ, включая андростерон-глюкуронид, андростан-3 α ,17 β -диол-глюкуронид, андростан-3 β ,17 β -диол-глюкуронид и андростерон-сульфат, являются основными стероидами, которые отражают общий пул андрогенов как у мужчин, так и у женщин. Уровни тестостерона и 5 α -ДГТ в плазме крови могут быть использованы в качестве основных маркеров оценки их продукции семенниками у мужчин и овариальной секреции у женщин. Плазменное содержание всех вышеперечисленных метаболитов уменьшается на 41–73 % в возрастном интервале между 20–30 и 70–80 годами как у мужчин, так и у женщин, т. е. общий пул всех андрогенов снижается с возрастом. У женщин продукция всех андрогенов составляет не более 66 % от их образования в мужском организме. При этом у женщин доминирует интракринный путь образования тестостерона и 5 α -ДГТ из ДГЭА, тогда как у мужчин в возрасте 50–60 лет 50 % андрогенов образуется клетками Лейдига, а 50 % – интракринным

путем. Необходимо особо отметить, что в начальный период постменопаузы концентрация тестостерона в крови относительно нормальная [48–50], что, очевидно, объясняется тем, что яичник в этот период продолжает продуцировать достаточное количество андростендиона в результате повышенной секреции гонадотропинов аденогипофиза при менопаузе. Андростендион является одним из предшественников в синтезе тестостерона. Изложенные результаты работы F. Labrie et al. свидетельствуют о том, что повышение внутриклеточного образования тестостерона и 5 α -ДГТ не отражается на их показателях в крови, но их конъюгированные метаболиты, перечисленные выше, являются оптимальными маркерами для оценки уровня андрогенов и их биологического действия у человека.

В экспериментах на животных была показана более высокая биодоступность ДГЭА при трансдермальном применении по сравнению с его приемом *per os*, так как в этом случае не происходит быстрая инактивация стероида в печени при его первом пассаже [51]. Основываясь на этих данных, группа проф. F. Labrie провела клиническое исследование, в ходе которого мужчинам и женщинам в постменопаузе в возрасте 60–70 лет ежедневно в течение 2 нед наносили на область живота раствор 2 г ДГЭА в 10 мл смеси спирта и пропиленгликоля (1:1). Это сопровождалось увеличением на 175 % уровня ДГЭА в крови, на 90 % – его сульфатной формы, на 200 % – сложных эфиров ДГЭА с жирными кислотами и на 80 % – андростендиона. Их содержание возвращалось к исходному уровню через 1 нед после прекращения экзогенного введения ДГЭА.

Необходимо особо отметить отсутствие изменений концентрации циркулирующих тестостерона и 5 α -ДГТ. Параллельно с нарастанием уровня ДГЭА и его конъюгированных форм происходит и повышение концентрации вышеназванных метаболитов 5 α -ДГТ на 50–75 %. Однако свободные эстрон и эстрадиол практически не изменялись, а их сульфатные формы увеличивались на 20 %. Содержание циркулирующих С21-стероидов (кортизола и альдостерона) не изменялось [52].

В отличие от мужчин, введение ДГЭА женщинам сопровождалось более выраженным увеличением циркулирующих метаболитов 5 α -ДГТ: андростерон-глюкуронида – на 125 %, 3 α -диол-глюкуронида – на 140 % и 3 β -диол-глюкуронида – на 120 % [53]. Авторы исследования пришли к выводу о низкой информативности определения эстрадиола, эстрона, тестостерона и 5 α -ДГТ для оценки эстрогенного статуса у женщин и андрогенного у мужчин и женщин. По мнению авторов, только метаболиты 5 α -ДГТ являются надежными маркерами андрогенной достаточности, так как они прямо отражают интракринную продукцию 5 α -ДГТ из ДГЭА и ДГЭАС. Такой механизм локального образования биологически активных стероидов позволяет избежать нежелательных побочных эффектов андрогенов в дру-

гих тканях организма, например уменьшить эффект маскулинизации. Иными словами, определения только биологически активных стероидов гонад недостаточно для адекватной оценки обеспеченности организма андрогенами или эстрогенами.

Трансформация ДГЭА внутри клеток в тканях-мишенях в активные стероиды имеет принципиальное значение для понимания их роли в пролиферативных процессах в таких органах, как молочные железы и предстательная железа. Например, в условиях кастрации содержание в крови тестостерона у мужчин снижается на 95 %, однако в этом случае уровень его метаболита 5 α -ДГТ, который образуется в простате и является для нее активным гормоном, снижается менее драматично. Его концентрация в ткани железы сохраняется и достигает 40 % от исходного уровня, что достаточно для обеспечения пролиферативного процесса. Активные метаболиты 5 α -ДГТ также снижаются, но не более чем на 50–70 %. Наряду с трансформацией тестостерона в 5 α -ДГТ, существенную роль в формировании его пула в простате играет локальное превращение ДГЭА и ДГЭАС в 5 α -ДГТ.

Знание возможных путей метаболизма стероидов позволило разработать современную тактику лечения больных раком предстательной железы. В настоящее время при раке предстательной железы с метастазами применяется комбинированный подход, проводится хирургическая или фармакологическая (аналоги гонадолиберина) кастрация, а затем назначаются нестероидные препараты антиандрогены (например флутамид), которые блокируют рецепторы к 5 α -ДГТ и «выключают» их биологическое действие [26, 53–55]. Такой подход обеспечивает определенный прогресс в терапии рака предстательной железы. Более подробно это изложено в нашей книге [56].

Биологическая доступность дегидроэпиандростерона

Впервые характеристика биодоступного ДГЭА была продемонстрирована в 1982 г. Стероид вводили в дозе 25 мг/сут ежедневно в течение года пациенту 19 лет с первичным гипогонадизмом [57]. При этом не было зафиксировано влияния ДГЭА на развитие пубертата, однако его концентрация в крови в виде сульфатной формы существенно увеличивалась, параллельно возрос и уровень тестостерона в крови. Тем самым впервые была зафиксирована возможность трансформации ДГЭА в биологически активный андроген – тестостерон. При приеме ДГЭА в течение месяца в дозе 1600 мг/сут у здоровых молодых мужчин отмечено повышение концентрации ДГЭА в крови в 3,5 раза, андростендиона – в 2 раза, в то же время уровни свободного тестостерона, эстрадиола и эстрона не претерпевали изменений [58].

В большинстве исследований применяется доза ДГЭА 50 мг/сут, исходя из его суточной продукции

(ДГЭА + ДГЭАС). Эта доза признана оптимальной [59]. Биодоступность ДГЭА зависит от способа введения. Так, при вагинальном введении основное количество ДГЭА циркулирует в неизменном виде, а при пероральном — в виде его метаболитов [60]. В другой работе женщины в постменопаузальный период принимали перорально микронизированный ДГЭА в дозе 50 мг/сут ежедневно в течение 3 нед [61]. Авторы зафиксировали повышение уровня циркулирующего ДГЭАС и тестостерона за пределы верхней границы нормы. В последующем исследовании с дозой 25 мг/сут *per os* при приеме в течение 6 мес не было зафиксировано повышения уровня ДГЭА и ДГЭАС и не отмече-

но различий с группой плацебо [62]. На основании этого высказано предположение о более высокой биодоступности ДГЭА при пероральном введении в дозе 50 мг/сут.

Трансдермальное применение ДГЭА в виде 20 % крема обеспечивает эффективную биодоступность стероида [43, 63]. Эти результаты вселяют надежду на создание лекарственной формы ДГЭА, позволяющей вводить его трансдермально или сублингвально и избежать быстрой инактивации стероида при его назначении *per os*. Трансдермальный способ введения тестостерона и эстрадиола в настоящее время успешно применяется в зарубежной клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

- Butenandt A., Dannenbaum H. Isolierung eines neuen physiologisch unwirksamen sterinderivats aus männerharn, seine verknupfung mit dehydroandrosteron und androsteron. *Z Physiol Chem* 1934;229:192–5.
- Munson P.L., Gallagher T.F., Koch F.C. Isolation of dehydroisoandrosterone sulfate from normal male urine. *J Biol Chem* 1944;152(1):67–77.
- Migeon C.J., Plager J.E. Identification and isolation of dehydroisoandrosterone sulfate from peripheral human plasma. *J Biol Chem* 1954;209(2):767–72.
- Baulieu E.E. Three sulfate esters of 17-ketosteroids in the plasma of human subjects after administration of ACTH. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:900–4.
- Baulieu E.E., Corpechot C., Dray F. et al. An adrenal secreted “androgen”: dehydroisoandrosterone sulfate. Its metabolism and a tentative generalization on the metabolism of other steroid conjugates in man. *Recent Prog Horm Res* 1965;21:411–500.
- Гончаров Н.П. Функция коры надпочечников у низших обезьян в норме и при некоторых патологических состояниях. Дис. ... д-ра мед. наук. Сухуми, 1971. [Goncharov N.P. Function of the adrenal cortex of monkeys in normal and pathological conditions. Thesis ... of doctor of medical sciences. Sukhumi, 1971. (In Russ.)].
- Leinonen P., Ruokonen A., Konturi M., Vihko R. Effects of estrogen treatment on human testicular unconjugated steroid and steroid sulfate production *in vivo*. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;53(3):569–73.
- McKenna T.J., DiPietro D.L., Brown R.D. et al. Plasma 17-OH-pregnenolone in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1974;39(5):833–41.
- Baulieu E.E., Robel P. Dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate as neuroactive neurosteroids. *J Endocrinol* 1996;150(Suppl):S221–39.
- Goncharov N.P., Katsiya G.V., Dzhekua A.A. et al. Effect of neurosteroid dehydroepiandrosterone on the higher nervous activity of old non-human primates. *Hum Physiol* 2014;40(2):149–55.
- Belanger A., Candas B., Dupont A. et al. Changes in serum concentrations of conjugated and unconjugated steroids in 40- to 80-year-old men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(4):1086–90.
- Rotter J.I., Wong F.L., Lifrak E.T., Parker L.N. A genetic component to the variation of dehydroepiandrosterone sulfate. *Metabolism* 1985;34(8):731–6.
- Birkenhager-Gillesse E.G., Derksen J., Lagaay A.M. Dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) in the oldest old, aged 85 and over. *Ann NY Acad Sci* 1994;719:543–52.
- Field A.E., Colditz G.A., Willett W.C. et al. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1310–6.
- Thomas G., Frenoy N., Legrain S. et al. Serum dehydroepiandrosterone sulfate levels as an individual marker. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(5):1273–6.
- Rosenfeld R.S., Rosenberg B.J., Fukushima D.K., Hellman L. 24-Hour secretory pattern of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40(5):850–5.
- Гончаров Н.П., Колесникова Г.С. Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. М.: АдамантЪ, 2002. С. 62–75. [Goncharov N.P., Kolesnikova G.S. Corticosteroids: metabolism, mechanisms of action, and clinical application. Moscow: Adamant, 2002. Pp. 62–75. (In Russ.)].
- Zumoff B., Rosenfeld R.S., Strain G.W. et al. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51(2):330–3.
- Watanabe S., Tani T., Watanabe S., Seno M. Effects of free fatty acids on the binding of steroid hormones to bovine serum albumin. *Lipids* 1990;25(10):633–8.
- Goncharov N.P., Katsiya G.V. Adrenal and gonadal steroid levels in long-living males from highland regions of the Southwestern Caucasian Mountains. *Aging Male* 1998;1:200–5.
- Bird C.E., Masters V., Clark A.F. Dehydroepiandrosterone sulfate: kinetics of metabolism in normal young men and women. *Clin Invest Med* 1984;7(2):119–22.
- Hanin R.V. Jr, Chabot M., Flood C.A. et al. Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS), its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone, and the effect of increased plasma DS concentration on DS MCR in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(5):1047–52.
- MacDonald P.C. et al. Plasma precursors of estrogen. III. Conversion of plasma dehydroisoandrosterone to estrogen in young nonpregnant women. *Gynecol Invest* 1976;7(3):165–75.
- Horton R., Tait J.F. *In vivo* conversion of dehydroisoandrosterone to plasma androstenedione and testosterone in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27(1):79–88.
- Poortman J. et al. Interaction of delta-5-androstene-3beta, 17beta-diol with estradiol and dihydrotestosterone receptors in human myometrial and mammary cancer tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40(3):373–9.
- Labrie F., Dupont A., Belanger A. et al. New hormonal therapy in prostatic carcinoma: combined treatment with an LHRH agonist and an antiandrogen. *Clin Invest Med* 1982;5(4):267–75.

27. Khalil M.W., Strutt B., Vachon D., Killinger D.W. Effect of dexamethasone and cytochrome P450 inhibitors on the formation of 7 α -hydroxydehydroepiandrosterone by human adipose stromal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;48(5–6):545–52.
28. Luu-The V., Dufort I., Paquet N. et al. Structural characterization and expression of the human dehydroepiandrosterone sulfotransferase gene. *DNA Cell Biol* 1995;14(6):511–8.
29. Rheaume E., Simard J., Morel Y. et al. Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations in the type II 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1992;1(4):239–45.
30. Labrie F., Sugimoto Y., Luu-The V. et al. Structure of human type II 5 α -reductase gene. *Endocrinology* 1992;131(3):1571–3.
31. Labrie F., Simard J., Luu-The V. et al. Structure and tissue-specific expression of 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/5-ene-4-ene isomerase genes in human and rat classical and peripheral steroidogenic tissues. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41(3–8):421–35.
32. Luu-The V., Zhang Y., Poirier D., Labrie F. Characteristics of human types 1, 2 and 317 β -hydroxysteroid dehydrogenase activities: oxidation/reduction and inhibition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995;55(5–6):581–7.
33. Labrie Y., Durocher F., Lachance Y. et al. The human type II 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase gene encodes two alternatively spliced mRNA species. *DNA Cell Biol* 1995;14(10):849–61.
34. Labrie F., Simard J., Luu-The V. The 3- β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase gene family: lessons from type II 3 β -HSD congenital deficiency. In: V. Hansson, F.O. Levy, K. Tasken (eds.). *Signal transduction in testicular cells*. Ernst Schering Research Foundation Workshop. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1996. Pp. 185–218.
35. Stahl F., Schnorr D., Pilz C., Dörner G. Dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with prostatic cancer, heart diseases and under surgery stress. *Exp Clin Endocrinol* 1992;99(2):68–70.
36. Zumoff B., Levin J., Rosenfeld R.S. et al. Abnormal 24-hr mean plasma concentrations of dehydroisoandrosterone and dehydroisoandrosterone sulfate in women with primary operable breast cancer. *Cancer Res* 1981;41(9 Pt 1):3360–3.
37. Schwartz A.G., Pashko L., Whitcomb J.M. Inhibition of tumor development by dehydroepiandrosterone and related steroids. *Toxicol Pathol* 1986;14(3):357–62.
38. Gordon G.B., Shantz L.M., Talalay P. Modulation of growth, differentiation and carcinogenesis by dehydroepiandrosterone. *Adv Enzyme Regul* 1987;26:355–82.
39. Li S., Yan X., Belanger A., Labrie F. Prevention by dehydroepiandrosterone of the development of mammary carcinoma induced by 7,12-dimethylbenz(a)anthracene (DMBA) in the rat. *Breast Cancer Res Treat* 1994;29(2):203–17.
40. Casson P.R., Andersen R.N., Herrod H.G. et al. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169(6):1536–9.
41. Morales A.J., Nolan J.J., Nelson J.C., Yen S.S. Effects of replacement dose of dehydroepiandrosterone in men and women of advancing age. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(6):1360–7.
42. Diamond P., Cusan L., Gomez J.L. et al. Metabolic effects of 12-month percutaneous dehydroepiandrosterone replacement therapy in postmenopausal women. *J Endocrinol* 1996;150(Suppl):S43–50.
43. Bolander F.F. *Molecular endocrinology*. San Diego, London: Academic Press, 1996. Pp. 1–23.
44. Labrie C., Martel C., Dufour J.M. et al. Novel compounds inhibit estrogen formation and action. *Cancer Res* 1992;52(3):610–5.
45. Luo S., Sourla A., Labrie C. et al. Effect of twenty-four-week treatment with the antiestrogen EM-800 on estrogen-sensitive parameters in intact and ovariectomized mice. *Endocrinology* 1998;139(5):2645–56.
46. Luu-The V., Labrie C., Simard J. et al. Structure of two in tandem human 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase genes. *Mol Endocrinol* 1990;4(2):268–75.
47. Labrie F., Bélanger A., Simard J. et al. DHEA and peripheral androgen and estrogen formation: intracrinology. *Ann NY Acad Sci* 1995;774:16–28.
48. Studd J.W. et al. Plasma hormone profiles after the menopause and bilateral oophorectomy. *Postgrad Med J* 1978;54 Suppl 2:25–30.
49. Longcope C., Hui S.L., Johnston C.C. Jr. Free estradiol, free testosterone, and sex hormone-binding globulin in perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64(3):513–8.
50. Steinberg K.K., Freni-Titulaer L.W., DePuey E.G. et al. Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69(3):533–9.
51. Labrie C., Flamand M., Bélanger A., Labrie F. High bioavailability of dehydroepiandrosterone administered percutaneously in the rat. *J Endocrinol* 1996;150(Suppl):S107–18.
52. Labrie F., Bélanger A., Cusan L., Candas B. Physiological changes in dehydroepiandrosterone are not reflected by serum levels of active androgens and estrogens but of their metabolites: intracrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(8):2403–9.
53. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer. I. Effect of castration, estrogen and androgen injections on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *Cancer Res* 1941;1(4):293–7.
54. Гончаров Н.П. Антиандрогены и их применение при раке предстательной железы. *Андрология и генитальная хирургия* 2002;(2):40–9.
- [Goncharov N.P. Antiandrogens and their use with prostate cancer. *Andrologiya i genital'naya khirurgiya* = *Andrology and Genital Surgery* 2002; (2):40–9. (In Russ.)].
55. Neri R., Florance K., Koziol P., Van Cleave S. A biological profile of a nonsteroidal antiandrogen, SCH 13521 (4'-nitro-3'-trifluoromethylisobutylanilide). *Endocrinology* 1972;91(2):427–37.
56. Гончаров Н.П., Кацья Г.В. *Гормон здоровья и долголетия*. М.: АдамантЪ, 2012. 159 с. [Goncharov N.P., Katsiya G.V. *Hormone of health and longevity*. Moscow: Adamant, 2012. 159 p. (In Russ.)].
57. Cohen H.N., Hay I.D., Beastall G.H., Thomson J.A. Failure of adrenal androgen to induce puberty in familial cytomegalic adrenocortical hypoplasia. *Lancet* 1982;2(8313):1471–2.
58. Nestler J.E., Barlasini C.O., Clore J.N., Blackard W.G. Dehydroepiandrosterone reduces serum low density lipoprotein levels and body fat but does not alter insulin sensitivity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66(1):57–61.
59. Buster J.E., Casson P.R., Straughn A.B. et al. Postmenopausal steroid replacement with micronized dehydroepiandrosterone: preliminary oral bioavailability and dose proportionally studies. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166(4):1163–8.
60. Casson P.R., Straughn A.B., Umstot E.S. et al. Delivery of dehydroepiandrosterone to premenopausal women: effects of micronization and nonoral administration. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174(2):649–53.
61. Casson P.R., Faquin L.C., Stentz F.B. et al. Replacement of dehydroepiandrosterone enhances T-lymphocyte insulin binding in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1995;63(5):1027–31.
62. Casson P.R., Santoro N., Elkind-Hirsch K. et al. Postmenopausal dehydroepiandrosterone administration increases free insulin-like growth factor-I and decreases high-density lipoprotein: a six-month trial. *Fertil Steril* 1998;70(1):107–10.
63. Labrie F., Diamond P., Cusan L. et al. Effect of 12-month dehydroepiandrosterone replacement therapy on bone, vagina, and endometrium in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3498–505.