

ГОРМОНЫ И ДОЛГОЛЕТИЕ*Смирнова О.В., д. б. н.,**Лаборатория эндокринологии, биологический факультет,
Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова*

Существует огромное число теорий, выдвигающих одну первопричину, определяющую процесс старения (свободно-радикальная теория старения, теория старения митохондрий, теломерная теория, теория старения, основанная на действии NO, аккумуляции мутаций и т.д.) [Nohl, Staniek, 1997; Bowles, 1998; McCann et al., 1998]. В этом смысле не исключением являются теории, в которых исходной первопричиной старения предлагается считать нарушение секреции с возрастом той или иной группы гормонов. Среди таких теорий следует отметить гипотезу старения, основанную на исходной активации глюкокортикоидного каскада [Sabatino et al., 1991], теорию старения, как события, исходно программируемого эпифизом [Pierpaoli, 1998], теорию, считающую исходной причиной старения снижение секреции гормонов, регулирующих анаболические процессы, и возникновение в результате этого "соматопаузы" [Vermeulen et al., 1999], а также теорию старения, возникающего вследствие менопаузы у женщин и андропаузы у мужчин [Basaria, Dobs, 1999; Lund et al., 1999; Morley, Perry, 1999; Onnis, Marchetti, 1999].

Другим подходом к объяснению процесса старения является представление о комплексном, но не каскадном нарушении координации различных систем с возрастом. В этом случае в качестве причин старения выдвигается нарушение взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем, десинхронизация циркадных и эндогенных ритмов активности различных систем, включая гормональные и т.п. [Mazzoccoli et al., 1997; Copinschi et al., 1999].

Следует отметить, что существуют также разногласия в представлениях о первичном биологическом уровне, определяющем процесс старения. Некоторые ученые придерживаются мнения, что старение исходно является внутренним свойством, присущим самой клетке, и только его скорость регулируется гормонами и другими факторами. Другие исследователи предполагают, что первопричиной старения является нарушение регуляции клеточных процессов нервной, эндокринной и иммунной системами в результате дезинтеграции этих систем, нарушения временной организации их взаимодействия и других причин, перечисленных выше [Mazzoccoli et al., 1997; Nohl, Staniek, 1997; Bowles, 1998; Copinschi et al., 1999].

Следует подчеркнуть, что модификация концентрации гормонов в крови при старении является маркером самого процесса старения и только усугубляется возникающими при старении дегенеративными заболеваниями. Из представленных выше теорий и имеющих в литературе данных следует, что наиболее

тесно связаны с регуляцией и индукцией процессов старения стероидные гормоны и системы регуляции их секреции, а также ряд других гормонов.

В настоящем обзоре предполагается рассмотреть данные об изменении концентрации и ритма выделенных стероидных гормонов с возрастом; изменение их эффективной концентрации в результате связывания с транспортными гормонсвязывающими белками; возможные механизмы их влияния на продолжительность жизни; действие на другие гормоны, связанные со старением, а также результаты заместительной терапии с использованием этих гормонов, перспективные направления и факторы риска при этой заместительной терапии.

I. Стероидные гормоны и продолжительность жизни***I.1. Изменение профиля секреции гормонов стероидогенными железами с возрастом******I.1.1. Кора надпочечников***

При старении человека выявлено увеличение суммарной концентрации глюкокортикоидов в крови, моче и слюне [Deuschle et al., 1998; Kelly et al., 1999; Raff et al., 1999]. Природа этих нарушений связана как с возрастными изменениями коры надпочечников, так и с нарушениями взаимодействия коры надпочечников с гипоталамо-гипофизарной системой [Boscaro et al., 1998; Parker, 1999].

Параллельно с этим наблюдается снижение секреции и концентрации в крови человека андрогенов надпочечникового происхождения главным образом за счет инволюции сетчатой зоны коры надпочечников с возрастом [Parker, 1999]. При этом особенно сильно снижается концентрация дегидроэпандростерона (ДГЭА) и его сульфата в крови [Ravaglia et al., 1996; Tilvis et al., 1999]. Кроме этого, снижается концентрация в крови андростендиона, который у женщин синтезируется в основном в коре надпочечников, а у мужчин на 70% в этой эндокринной железе [Bergendahl et al., 1998; Morales et al., 1998].

Особенно ценным показателем начала и развития старческих изменений является рост соотношения кортизол/ДГЭА или ДГЭА-С, причем чем больше рост этого показателя, тем хуже качество жизни и меньше ее продолжительность [Herbert, 1998; Yen, Laughlin, 1998].

I.1.2. Семенники

При старении мужчин снижается гормональная активность семенников, что выражается в снижении суммарной концентрации тестостерона и 5 α -дигидро-

тестостерона в крови. Природа этих нарушений, как и в случае коры надпочечников, связана как с возрастными деструктивными изменениями клеток Лейдига семенников, так и с нарушениями взаимодействий гормонов семенников с гипоталамо-гипофизарной системой [Morales et al., 1998; Basaria, Dobs, 1999; Fatayerji, Eastell, 1999; Roshan et al., 1999].

1.1.3. Яичники

При старении женщин снижается гормональная активность яичников, что выражается в снижении суммарной концентрации эстрадиола и других эстрогенов и прогестерона в крови. Как и в случае других стероидогенных желез возрастные нарушения имеют как овариальное, так и гипоталамо-гипофизарное происхождение [Genazzani et al., 1998; Liu et al., 1997; Fatayerji, Eastell, 1999; Roshan et al., 1999].

1.2. Изменения соотношения концентрации стероидов в крови при старении

Кроме роста соотношения кортизол/ДГЭА или ДГЭА-С, о котором говорилось выше, существенным для процесса старения является изменение соотношения концентраций андрогенов и эстрогенов в крови мужчин и женщин, причем особенно у мужчин это соотношение существенно снижается. Для старческих изменений функций мозга характерно также снижение соотношения тестостерона и эстрадиола, а для простаты — снижение соотношения дигидротестостерона и эстрадиола [Jiroutek et al., 1998; Barrett-Connor et al., 1999; Shibata et al., 2000].

1.3. Изменение концентрации свободных стероидов и уровня транспортных стероидсвязывающих белков при старении

Установлено, что при старении растет не только суммарная концентрация кортизола, также увеличивается концентрация свободного кортизола, рассчитанная на основе математической модели, учитывающей концентрацию суммарного кортизола, транскортина и альбумина в плазме крови. У крыс показано снижение концентрации транскортина при старении, в отношении человека данные более противоречивы из-за комплексной регуляции его синтеза и секреции печенью [van Eekelen et al., 1992; Deuschle et al., 1997; 1998].

Обнаружено также, что в крови пожилых мужчин и женщин происходит снижение концентрации свободных половых стероидов, которое является более резким, чем снижение концентрации суммарных половых стероидов. Это связано в первую очередь с увеличением концентрации сексстероидсвязывающего глобулина в крови при старении, причем у мужчин это увеличение значительно сильнее, чем у женщин [Jiroutek et al., 1998; Khosla et al., 1998; Lecomte et al., 1998]. Предполагается, что гормональные факторы, вызывающие увеличение концентрации сексстероидсвязывающего глобулина с

возрастом отличаются у мужчин и женщин (у женщин основным фактором регуляции сексстероидсвязывающего глобулина в этом возрасте является инсулин, у мужчин — основную роль играет снижение с возрастом инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР 1) [Lecomte et al., 1998]. Существуют также данные, что у стареющих женщин уровень сексстероидсвязывающего глобулина в крови сначала растет, а затем снижается [Jiroutek et al., 1998].

1.4. Изменения активности гипоталамо-гипофизарной системы и концентрации гипоталамических и гипофизарных факторов, контролирующих секрецию стероидных гормонов при старении

Данные об изменении концентрации в крови кортиколиберина и АКТГ с возрастом достаточно противоречивы. Приводятся данные о некотором росте концентрации АКТГ [Magri et al., 1997; Deuschle et al., 1997; 1998], об ее неизменности [Luisi et al., 1998] или о снижении [Liu et al., 1997]. В то же время показано, что чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к ингибиторному действию глюкокортикоидов по механизму отрицательной обратной связи снижается [Wilkinson et al., 1997; Boscaro et al., 1998]. Кроме того, в мозге старых людей обнаружено больше нейронов, экспрессирующих кортиколиберин, чем в мозге молодых, что свидетельствует о повышении концентрации кортиколиберина в мозге людей при старении [Calza et al., 1997]. Показано, что ингибиторное действие гиппокампа и перегородки на секрецию АКТГ у старых крыс снижается, а ингибиторное действие амигдалы на секрецию АКТГ растет, у старых крыс увеличивается также чувствительность надпочечников к действию АКТГ [Verkhrasky, 1995]. С возрастом, кроме того, происходит потеря координации между секрецией АКТГ и кортизола, снижается также координация между секрецией АКТГ и надпочечниковыми андрогенами [Wilkinson et al., 1997; Boscaro et al., 1998; Rasmuson et al., 1998].

При старении концентрация ФСГ в крови человека увеличивается, а ЛГ — снижается или остается неизменной, снижается также концентрация α -субъединицы гонадотропинов в крови. Кроме того, теряется координация между секрецией ЛГ и тестостерона и снижается ответ ЛГ на стимуляторное действие гонадотропин-рилизинг фактора [Kwekkeboom et al., 1990; Erfuth, Nagmar, 1995; Morley et al., 1997; Fitzgerald et al., 1999]. При старении увеличивается также устойчивость фолликулов яичников к действию повышенной концентрации ФСГ, в результате чего не происходит индукции их развития [Fitzgerald et al., 1999]. Следует также отметить, что выявлены половые различия в изменении концентрации ФСГ и ЛГ в крови у пожилых людей [Kwekkeboom et al., 1990].

Рост секреции ФСГ в процессе старения обусловлен, видимо, ослаблением действия негативных регу-

ляторов секреции и усилением действия позитивных регуляторов, поскольку при старении происходит:

- снижение концентрации половых стероидов в крови, приводящее к росту базального уровня ФСГ [Veldhuis et al., 1999a, 1999б];
- снижение концентрации ингибина А, ингибина В и увеличение концентрации активина А в крови, приводящее к росту площади и амплитуды пиков секреции ФСГ [Danforth et al., 1998; Santoro et al., 1999; Welt et al., 1999].

Снижение концентрации ЛГ связано, очевидно, с нарушением центральных механизмов регуляции его секреции, поскольку при старении происходит [Matt et al., 1998; Veldhuis et al., 1999a, 1999б]:

- потеря координации между секрецией ЛГ и тестостерона;
- асинхронность секреции ЛГ и ФСГ;
- асинхронность секреции ЛГ и пролактина.

1.5. Изменение эндогенных и циркадных ритмов секреции стероидных гормонов и ритмов секреции гипоталамических и гипофизарных регуляторов их секреции при старении

Показано, что изменения циркадных ритмов секреции стероидных гормонов предшествуют изменению с возрастом их суммарной концентрации в крови и связаны, по крайней мере, отчасти с морфологическими и нейрохимическими изменениями в супрахиазматическом ядре гипоталамуса, возникающими в процессе старения [Veldhuis, 1997; Copinschi et al., 1999].

В отношении циркадных ритмов секреции кортизола у человека выявлено, что при старении происходит:

- снижение различий циркадных колебаний концентрации;
- рост дневной концентрации;
- сдвинутый на более раннее время и более высокий вечерний подъем концентрации;
- рост позднего ночного выброса.

При этом у пожилых людей обнаруживается нормальный или повышенный уровень секреции кортиколиберина и АКГГ с сохранением циркадного ритма или его небольшой модификацией [Deuschle et al., 1997; 1998; Copinschi et al., 1999].

При старении человека утрачивается также циркадный ритм секреции тестостерона [Basaria, Dobs, 1999].

Выявлены следующие изменения эндогенной пульсации секреции ФСГ и ЛГ у человека при старении [Bergendahl et al., 1998; Mat et al., 1998; Veldhuis et al., 1999a, 1999б]:

ФСГ:

- рост базального уровня секреции;
- рост амплитуды пиков;
- рост площади пиков;
- сохранение ритма секреции.

ЛГ:

- нарушение упорядоченности ритма секреции;

- снижение амплитуды пульсации секреции;
- снижение частоты пульсации секреции и нарушение ритма.

Некоторые механизмы возникновения этих изменений описаны в разделе 1.4.

II. Возможные механизмы влияния стероидов на продолжительность жизни

II.1. Кортикостероиды

Возможные механизмы влияния кортикостероидов на старение связаны в первую очередь со стимуляцией катаболических процессов в разных органах, что ведет к снижению активности и дегенеративным изменениям в различных системах организма. Повышенный уровень глюкокортикоидов при старении оказывает нейротоксический эффект и стимулирует старение районов мозга, имеющих глюкокортикоидные рецепторы. Это проявляется в снижении метаболизма глюкозы в нейронах гиппокампа и их последующей деструкции, степень которой коррелирует с ростом концентрации кортизола при старении человека и животных [Meaney et al., 1991; de Leon et al., 1997; Lupien et al., 1998]. Рост кортизола при старении усугубляет течение болезни Альцгеймера, причем больные с более высоким уровнем ДГЭА-С и повышенным уровнем кортизола характеризуются меньшей потерей памяти [Weiner et al., 1997; Carlson et al., 1999]. Повышение концентрации кортизола при старении коррелирует со снижением памяти, причем у женщин изменения памяти более обратимы при снижении концентрации кортизола, чем у мужчин [Seeman et al., 1997; Kelly et al., 1998].

Рост концентрации глюкокортикоидов при старении негативно влияет на функции иммунной системы, включая инволюцию тимуса [Bar-Dayana et al., 1997; Bodey et al., 1997; Mazzocchi et al., 1997].

Увеличение концентрации кортизола в крови при старении коррелирует со снижением минеральной плотности костей, особенно у мужчин, и с атрофией мышц [Dennison et al., 1999; Greendale et al., 1999].

Кроме прямых катаболических эффектов кортикостероидов их влияние на продолжительность жизни может опосредоваться их действием на другие гормоны, связанные со старением. Известно, что глюкокортикоиды являются стимуляторами секреции СТГ у взрослых особей, при старении сам стимуляторный эффект на секрецию СТГ сохраняется, но эффективность действия кортикостероидов снижается [Bohlhalter et al., 1997]. Кроме того, катаболический эффект глюкокортикоидов может возникать не только в результате их прямого влияния на ткани, но и за счет подавления продукции ДГЭА корой надпочечников [Roinzon, Cutolo, 1999]. Найдена также корреляция между уровнем кортизола в крови и концентрацией эндотелина, что может быть связано с негативным влиянием кортизола на сердечно-сосудистую систему [Leberbogen et al., 1999].

II.2. Дегидроэпиандростерон и его сульфат (ДГЭА и ДГЭА-С)

По сравнению со всеми другими стероидами концентрация ДГЭА и ДГЭА-С в крови и цереброспинальной жидкости с возрастом снижается наиболее резко. Снижение продолжается до 85 лет. У старых мужчин концентрация ДГЭА выше, чем у старых женщин. По данным эпидемиологических исследований, более высокий уровень ДГЭА-С связан с увеличением продолжительности жизни. У здоровых стареющих людей концентрация ДГЭА выше, чем у людей того же хронологического возраста с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата, больных слабоумием, раком [Ravaglia et al., 1996; Svec, 1997; Herbert, 1998; Yen, Laughlin, 1998; Parker, 1999; Tilvis et al., 1999].

Возможные механизмы влияния ДГЭА и ДГЭА-С на старение связаны с их антиглюкокортикоидным и анаболическим действием на различные ткани [Robinson, Cutolo, 1999]. Предполагается, что защитное действие ДГЭА на мозг осуществляется за счет снижения нейротоксического действия аналогов глутамата, таких, как NMDA, и кортикостероидов [Herbert, 1998]. Однако существует ряд данных, которые не согласуются с идеей прямого антиглюкокортикоидного действия ДГЭА на гиппокамп и процессы памяти [Wolf et al., 1998]. Кроме того, известны данные о прямом взаимодействии ДГЭА с ГАМК-А рецепторами нейронов мозга и модуляции их активности при старении [Guazzo et al., 1996]. Уже отмечалось, что больные болезнью Альцгеймера с более высоким уровнем ДГЭА-С характеризуются меньшей потерей памяти [Weiner et al., 1997; Carlson et al., 1999]. Введение ДГЭА-С в пожилом возрасте ведет к росту концентрации β-эндорфина в крови, снижающейся при старении, что дает возможность предположить, что этот гормон участвует в нейроэндокринном контроле секреции β-эндорфина при старении [Stomati et al., 1999].

Стимуляция иммунной системы под действием ДГЭА происходит, в частности, за счет его антиглюкокортикоидного действия. Кроме того, ДГЭА-С позитивно влияет на иммунитет, связанный с активностью естественных киллеров, стимулируя продукцию этими клетками ИФР-1 [Mazzocchi et al., 1997; Solerte et al., 1999].

Прослеживается связь между атрофией мышц, снижением физической активности, мышечной силы и их массы с возрастом человека и снижением уровня ДГЭА. Выявлено также увеличение физической активности у старых мышцей, получавших ДГЭА [Aragh-Niknam et al., 1999; Short, Nair, 1999].

Выявлена также положительная корреляция уровня ДГЭА или ДГЭА-С с ориентацией в пространстве, уровнем липолиза, уровнем синтеза белка, долговременной памятью, жизнеспособностью нейронов, поддержанием функций периферических тканей, отрицательная — с предрасположенностью к болезни

Альцгеймера, уровнем триглицеридов в крови [Ravaglia et al., 1996; Svec, 1997; Herbert, 1998; Yen, Laughlin, 1998; Parker, 1999; Tilvis et al., 1999].

Обнаружены следующие варианты взаимоотношений ДГЭА и ДГЭА-С с другими гормонами при старении [Guazzo et al., 1996; Morales et al., 1998; Nippoldt, Nair, 1998; Givalois, Pelletier, 1999; Stomati et al., 1999]:

1. Возможность тканеспецифического превращения в активные андрогены (особенно у женщин) или эстрогены.

2. Действие на концентрацию других гормонов и гормонсвязывающих белков в крови:

- стимуляция роста концентрации суммарного и свободного тестостерона в крови;
- стимуляция роста концентрации дигидротестостерона в крови;
- стимуляция роста концентрации эстрадиола и особенно эстрогена в крови;
- снижение концентрации кортизола в крови;
- снижение концентрации сексстероидсвязывающего глобулина в крови или отсутствие влияния.

3. Регуляция продукции ростовых факторов, цитокинов и связывающих их белков:

- индукция роста концентрации суммарного и свободного ИФР-1 в крови;
- индукция снижения концентрации связывающего белка 1 для ИФР-1;
- снижение уровня СТГ-связывающего белка в крови.

4. Регуляция продукции нейропептидов и действие на нейротрансмиттеры:

- рост уровня бета-эндорфина в крови;
- рост экспрессии проопиомеланокортина в гипофизе;
- взаимодействие с ГАМК-рецепторами мозга, снижение эффективности действия ГАМК.

Перспективным направлением является заместительная терапия ДГЭА. Результаты заместительной терапии, несмотря на некоторые различия действия у мужчин и женщин, заключаются в благоприятном влиянии на общее самочувствие, сдвиге в сторону анаболизма при неизменности веса тела, в снижении уровня липопротеинов высокой плотности, снижении соотношения кортизол/ДГЭА-С, росте концентрации тестостерона, ДГЭА-С, дигидротестостерона, андростендиона, росте уровня ИФР-1 при неизменности концентрации эстрогенов в крови или их небольшом росте и неизменности концентрации ЛГ и ФСГ. Кроме того, происходит снижение уровня сексстероидсвязывающего глобулина и тироксинсвязывающего глобулина, снижение уровня ИФР-1-связывающего белка-1, снижение уровня СТГ-связывающего белка в крови [Mortola, Yen, 1990; Morales et al., 1994; 1998; Flinn et al., 1999].

Факторами риска при заместительной терапии ДГЭА является возможность маскулинизации женщин при введении больших доз или длительном введении,

а также стимуляция развития рака молочной железы при низком уровне эстрогенов [Stoll, 1999].

II.3. Тестостерон и 5 α -дигидротестостерон

При старении обнаружено снижение концентрации общего и свободного тестостерона и дигидротестостерона в крови у обоих полов, причем более сильное у мужчин начиная с 40 лет, а также потеря циркадного ритма секреции. Снижение свободного тестостерона происходит примерно на 1% в год. У 20—30% мужчин старше 65 лет концентрация тестостерона находится на уровне гипогонадизма (симптом частичного дефицита андрогенов) [Basaria, Dobs, 1999; Lund et al., 1999; Vermeulen et al., 1999].

Возможные механизмы влияния на старение тестостерона и 5 α -дигидротестостерона в некоторой степени сходны с влиянием ДГЭА, поскольку ряд эффектов последнего реализуются через превращение его в активные андрогены. Показано, что регуляция тестостероном синтеза и фосфорилирования белков коры мозга мышей зависит от возраста и снижается при старении. Установлено также, что снижение концентрации тестостерона в крови с возрастом коррелирует со снижением когнитивных способностей человека [Bartlett-Connor et al., 1999; Mukherjee et al., 1999].

В остальных системах механизмы действия тестостерона при старении исследуются мало из-за незначительной перспективности его применения при заместительной терапии.

Обнаружен стимуляторный эффект тестостерона на стероидогенез в надпочечниках при старении человека, а также индукция под его действием превращения ДГЭА в андростендион. Это означает, что тестостерон может осуществлять дифференциальный контроль уровня синтеза надпочечниковых андрогенов, не затрагивая синтез кортизола [Fearon et al., 1998].

II.4. Эстрогены

Выявлено снижение концентрации суммарных и свободных эстрогенов в крови при старении, причем у женщин более сильное, чем у мужчин [Liu et al., 1997; Fatayerj, Eastell, 1999; Roshan et al., 1999].

Предполагается наличие цитопротекторного эффекта эстрогенов в отношении нейронов, имеющих эстрогенные рецепторы. Этот эффект осуществляется, в частности, благодаря регуляции эстрогенами экспрессии генов, регулирующих апоптоз, включая гены нейротрофинов и их рецепторов, и предотвращению под действием эстрогенов образования амилоидных бляшек [Bergman et al., 1999; Gollapudi, Oblinger, 1999; Miller, Franklin, 1999; Wise et al., 1999]. Обнаружено также защитное действие эстрогенов на холинергическую систему нейротрансмиттеров, реализующееся, очевидно, путем увеличения числа нейронов, экспрессирующих ген ацетилхолинтрансферазы и эстрогенные рецепторы [Miller et al., 1999]. Кроме того, предполагается, что эстрогены участвуют в стимуляции пролиферации шванновских клеток, которые облада-

ют рецепторами эстрогенов [Svenningsen, Kanje, 1999]. Обнаружена корреляция снижения концентрации эстрогенов в крови женщин в постменопаузе со снижением секреции β -эндорфина гипоталамусом и с количеством и активностью нейронов, экспрессирующих ПОМК [Abel, Rance, 1999]. Все перечисленное выше связано, очевидно, с ролью эстрогенов в поддержании вербальной памяти у женщин и в предотвращении снижения краткосрочной и долгосрочной памяти у обоих полов [Sherwin, 1999]. Выявлено также негативное влияние эстрогенов на активность N-ацетилтрансферазы клеток эпифиза при старении крыс [Okatani et al., 1999].

Известно, что эстрогены играют существенную роль в поддержании минеральной плотности костей. Показано также, что остеопороз у обоих полов может быть связан с возникновением дефицита эстрогенного рецептора альфа и ароматазы у мужчин и женщин при старении [Fatayerji, Eastell, 1999; Khosla et al., 1999; Raisz, 1999].

Эстрогены участвуют в поддержании иммунитета за счет увеличения чувствительности лимфоцитов к митогенам Т-клеток [Malarkey et al., 1997].

Обнаружены следующие варианты взаимоотношений эстрогенов с другими гормонами при старении [Tazuke et al., 1992; Slayden, et al., 1998; Farnsworth, 1999; Gudmundsson et al., 1999; Okatani et al., 1999]:

- корреляция снижения концентрации эстрогенов со снижением секреции β -эндорфина;
- корреляция снижения концентрации эстрогенов со снижением концентрации мелатонина;
- увеличение амплитуды циркадного ритма кортизола, рост концентрации кортизола в крови под действием эстрогенов;
- стимуляция секреции пролактина;
- стимуляция секреции гормона роста;
- торможение секреции ИФР-1 (за счет прямого действия на печень);
- снижение концентрации ДГЭА-С, андростендиона и тестостерона;
- стимуляция секреции сексостероидсвязывающего глобулина.

II.5. Прогестины

При старении выявлено снижение концентрации прогестерона в крови у женщин, а также снижение концентрации нейроактивного стероида — аллопрегнанолон в крови мужчин, но не женщин (у мужчин аллопрегнанолон плазмы крови надпочечникового происхождения, у женщин — из коры надпочечников и яичников) [Genazzani et al., 1998; Kaseta et al., 1999].

Установлено, что прогестерон и 5 α -дигидропрогестерон участвуют в позитивной регуляции экспрессии маркера типа 1 в астроцитах и маркера миелина в шванновских клетках, снижающихся при старении. Предположительно это происходит за счет превращения прогестерона в дигидро- и тетрагидропроизводные в шванновских клетках, имеющих соответствующую

щие ферменты. Кроме того, шванновские клетки имеют рецепторы прогестерона, и прогестерон, действуя через эти рецепторы, может участвовать в регуляции их пролиферации [Melcangi et al., 1998; 1999; Svehlinsen, Kanje, 1999]. Прогестерон, прегненолон и аллопрегненолон являются нейростероидами, они модулируют активность ГАМК рецепторов и участвуют в поддержании памяти у старых крыс, действуя на уровне гиппокампа, а их метаболизм в мозге изменяется при старении [Sturenburg et al., 1997; Barbaccia et al., 1998; Baulieu, 1998; Genazzani et al., 1998].

Последние данные свидетельствуют о наличии у крыс отдельной популяции клеток-предшественников остеобластов, которым для пролиферации необходим только прогестерон, причем его действие реализуется не через глюкокортикоидные рецепторы [Ishida, Heersche, 1999].

Прегненолон применяют в комплексном лечении болезни Альцгеймера [Khalsa, 1998]. Однако существуют данные о том, что введение прогестерона может оказывать неблагоприятное влияние на эластичность артерий [Liang et al., 1997].

III. Перспективные направления изучения эндокринных аспектов продолжительности жизни

Рассмотренные данные об изменении уровня и ритма секреции стероидов разных классов при старении позволяют предположить, что эта группа гормонов непосредственно участвует в регуляции продолжительности жизни. Такое участие может реализовываться не только за счет прямого изменения их влияния на разные стороны жизнедеятельности организма. Предполагается, например, что уровень андрогенов может модулировать генетически детерминированный тип андрогенного рецептора, поэтому в настоящее время некоторыми учеными ведется поиск аномалий гормональных рецепторов, возникающих при старении, для разработки стратегии их гормональной защиты у пожилых людей [Krithivas et al., J. Endocrinol 1999].

Другим перспективным направлением является изучение изменений гормональной регуляции экспрессии теломеразы в разных тканях с возрастом. Предполагается, что с помощью гормонов можно преодолеть тканеспецифические различия в падении активности теломеразы с возрастом. Установлено, например, что при старении крыс параллельно со снижением концентрации тестостерона существенно снижается активность теломеразы в семенниках, но активность теломеразы сохраняется без изменений в печени старых животных [Kang et al., 1999].

Список основной цитируемой литературы

1. *Basaria S., Dobs A.* Drugs Aging. — 1999. — 15(2). — P. 131—142.
2. *Baulieu E.* Psychoneuroendocrinology. — 1998. — 23(8). — P. 963—987.
3. *Bowles J.* Med Hypotheses. — 1998. — 51(3). — P. 179—221.
4. *Fatayerji D., Eastell R.* J Bone Miner Res. — 1999. — 14(7). — P. 1203—1210.
5. *Khosla S.* J Clin Endocrinol Metab. — 1998. — 83(7). — P. 2266—2274.
6. *Lund B.* Pharmacotherapy. — 1999. — 19(8). — P. 951—956.
7. *Mazzocchi G.* J Biol Regul Homeost Agents. — 1997. — 11(4). — P. 143—147.
8. *McCann S.* Exp Gerontol. — 1998. — 33(7-8). — P. 813—826.
9. *Morales A.* Clin Endocrinol (Oxf). — 1998. — 49(4). — P. 421—432.
10. *Onnis A., Marchetti M.* Clin Exp Obstet Gynecol. — 1999. — 26(1). — P. 5—8.
11. *Pierpaoli W.* Ann NY Acad Sci. — 1998. — 840(1): — P. 491—497.
12. *Sabatino F.* J Gerontol. — 1991. — 46(5): — P. 171—179.
13. *Veldhuis J.* J Clin Endocrinol Metab. — 1999. — 84(10): — P. 3506—3514.
14. *Veldhuis J.* J Clin Endocrinol Metab. — 1999. — 84(10): — P. 3498—3505.
15. *Vermeulen A.* J Endocrinol Invest. — 1999. — 22(5 Suppl): — P. 110—116.