

УДК 591.36.577.17

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ГОРМОНОВ КОРТИКОТРОПНОЙ ОСИ В КРОВИ МУЖЧИН: СВЯЗЬ С ДРУГИМИ ГОРМОНАЛЬНЫМИ ОСЯМИ

© 2010 г. И. Н. Кузина¹, В. В. Киликовский², О. В. Смирнова¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова

²Российский государственный медицинский университет, Москва

Поступила в редакцию 21.04.2010 г.

Исследованы концентрации кортизола, его предшественников и его гормонально активной формы в крови с учетом изменений концентраций центральных и периферических гормональных регуляторов (всего 36 показателей) у мужчин в возрасте от 18 лет до 72 года. Выявлено достоверное снижение концентрации в крови неиспользованных предшественников кортизола (прегненолона и прогестерона) с возрастом при поддержании постоянного уровня общего и свободного кортизола. Обнаружено зависимое от возраста снижение уровня аденокортикотропного гормона гипофиза, стимулирующего синтез кортизола и его предшественников в надпочечниках. Уровни кортизола и аденокортикотропного гормона в исследуемом возрастном диапазоне характеризовались различиями в наличии и направленности корреляционных связей с центральными и периферическими регуляторами гормональных осей.

Сделано заключение, что у мужчин старшей возрастной группы поддержание постоянного уровня кортизола, несмотря на снижение активности стероидогенеза и уровня аденокортикотропного гормона в крови, происходит, очевидно, за счет десинхронизации регуляции их продукции центральными и периферическими регуляторами, особенно гормонами репродуктивной и соматотропной осей.

Ключевые слова: возрастные изменения, кортизол, предшественники кортизола, транскортин, АКТГ, гормоны репродуктивной оси, гормоны соматотропной оси, регуляторы энергообмена, регуляторы водно-солевого обмена, мужчины.

Концентрация кортизола в крови представляет собой суммарную составляющую нескольких процессов: биосинтеза в коре надпочечников; инактивирующего метаболизма, происходящего в разных тканях; уровня транскортина, белка крови, связывающего кортизол. Все эти процессы регулируются разными изоформами ферментов и разными группами гормонов, центральное место среди которых занимает аденокортикотропный гормон [1, 2].

Биологический смысл наличия в крови определенного уровня кортизола заключается в регуляции им физиологических функций, осуществлении отрицательной обратной связи на уровне гипоталамо-гипофизарной системы и регуляции концентрации гормонов других эндокринных осей [1]. В отличие от этого наличие в крови определенного уровня предшественников кортизола (прегненолона, прогестерона) отражает главным образом их пул, не использованный для биосинтеза активных гормонов в стероидогенных тканях.

Данные об изменении концентрации кортизола в крови человека при старении являются достаточно противоречивыми, хотя в целом свидетельствуют о

поддержании или росте уровня кортизола с возрастом [2, 3, 4]. Разногласия связаны, очевидно, с многообразием регуляторных факторов, влияющих на продукцию кортизола и ритм его секреции.

В этой связи целью настоящей работы была оценка возрастных изменений уровней циркулирующих в крови мужчин кортизола, его предшественников и активной формы, с учетом изменений белково-пептидных гормональных регуляторов, продуцируемых гипоталамо-гипофизарной системой и периферическими тканями.

Методика

Отбор здоровых мужчин-доноров 18–20, 20–25, 30–35, 40–45, 50–55 и 60–72 лет (7–35 человек/группа), забор крови, получение образцов сыворотки и плазмы проводили на базе отделения переливания крови Гематологического научного центра РАМН (Москва), на основе Инструкции по освидетельствованию доноров, заготовлению и консервированию донорской крови. Общее количество испытуемых составляло 172 человека, из которых в от-

дельных сериях парного корреляционного анализа использовали данные различного количества доноров, которое каждый раз указывается при приведении величины коэффициента корреляции Пирсона.

Концентрацию гормонов определяли в “слепых” пробах без открытия возраста донора на базе лаборатории эндокринологии биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова, лаборатории диагностических систем кардиологического научного центра РФ, лаборатории гормонального анализа ФГУ Эндокринологического научного центра. Гормоны определяли иммуноферментным методом с использованием наборов для определения прегненолона, ингибина, фактора, ингибирующего подвижность макрофагов (*MIF*), инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1), инсулина (DRG, США), активина (Oxford Bio-Inn, Великобритания), адренокортикотропного гормона (АКТГ), лептина (DSL, США), пропептида атриального натрийуретического фактора (проАНП) (Биохиммак, Россия), наборов с предварительной экстракцией для определения кортиколиберина, альфа-меланоцитстимулирующего гормона (альфа-МСГ), ангиотензина I (АГ I), ангиотензина II (АГ II), атриального натрийуретического пептида (АНП) (Phoenix, США), иммунохемилюминисцентным методом с помощью автоматических систем VITROSeci, Ortho Clinical Diagnostics, США, (кортизол, тиреотропный гормон — ТТГ), DELFIA, Wallac/Perkin Elmer Life and Analytical Sciences, Финляндия (соматотропный гормон — СТГ), а также с помощью радиоиммунологических методов для определения транскортина (DRG, США), глюкагона (ICN, Германия), наборов с предварительной экстракцией для определения вазопрессина, окситоцина, соматостатина, соматолиберина, гонадолиберина, нейропептида Y, орексина, холецистокинина-8, полипептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (*PACAP*), мозгового натрийуретического пептида (МНП), (Phoenix, США), радиоиммунологических методов, рекомендованных ВОЗ (для лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина, тестостерона, прогестерона, дегидроэпиандростерона (ДГА), альдостерона).

Анализ данных проводили с помощью целевых программ с использованием приложений Microsoft Excel. Для уменьшения влияния резко отклоняющихся измерений на результаты анализа создавали программы предварительной автоматической фильтрации параметров, которые значительно выходили за границы 95% доверительного интервала, с заданной доверительной вероятностью и для каждой возрастной группы. Использовали два способа оценки границ доверительного интервала: 1) не зависящий от предположений о виде распределения значений исследуемого признака (95% доверительный интервал определяли как интервал между минимальным и максимальным значениями после исключения по 2.5% значений “сверху” и “снизу”); 2) основанный

на предположении о нормальности показателя $m \pm t_{кр} \cdot \sigma$, где m — среднее значение, σ — среднее квадратичное отклонение, $t_{кр}$ — критическое значение двустороннего критерия Стьюдента для 5%-ного уровня значимости. Границы доверительных интервалов, полученные обоими способами, существенно не различались.

Коэффициент корреляции Пирсона и статистическую значимость корреляций рассчитывали для всей исследованной популяции.

Результаты исследований

Поскольку кортизол и АКТГ занимают ключевое положение в системе гормонов кортикотропной оси, сравнение с этими сигнальными соединениями взято за основу изложения результатов.

Взаимосвязи возрастных изменений: кортизол, его предшественники и активная форма. Прегненолон, первичный продукт модификации холестерина, является общим субстратом для образования всех активных стероидов, включая кортизол. Образующийся из прегненолона прогестерон служит предшественником кортизола и других кортикостероидов, а также половых стероидов. Прегненолон и прогестерон, не израсходованные на биосинтез перечисленных стероидов, поступают в кровь. Уровень кортизола в крови существенно коррелирует с прогестероном ($r = 0.47$, $n = 170$; $p = 1.2 \times 10^{-10}$) в возрастном диапазоне 18–72 года. В то же время уровень в крови прегненолона и прогестерона достоверно снижается с возрастом, а кортизол в исследуемом временном интервале не зависит от возраста (рис. 1).

Корреляционная связь с возрастом отсутствует ($r = -0.05$, $n = 80$; $p = 0.7$) у транскортина, специфически связывающего кортизол в крови и временно выключающего его из сферы биологического действия. Кроме того, выявленная положительная корреляция этого белка с кортизолом крови ($r = 0.31$, $n = 80$; $p = 0.005$) свидетельствует о том, что свободная форма этого гормона также, очевидно, не зависит от возраста, что подтверждается отсутствием корреляции ее расчетных величин с возрастом ($r = 0.21$, $n = 40$; $p = 0.2$) и высокой корреляцией с уровнем общего кортизола ($r = 0.65$, $n = 40$; $p = 5.5 \times 10^{-6}$). В совокупности полученные данные свидетельствуют о том, что в исследуемом возрастном диапазоне уровень свободного кортизола, как биологически активной формы гормона, также как и уровень общего кортизола не зависит от возраста.

Взаимосвязи возрастных изменений: кортизол и гормоны гипофиза. Поддержание постоянного уровня кортизола в исследуемом возрастном интервале может быть связано с регуляцией его биодинамики гормонами гипофиза. Основным гипофизарным регулятором биосинтеза кортизола в коре надпочечников является АКТГ, концентрация которого в

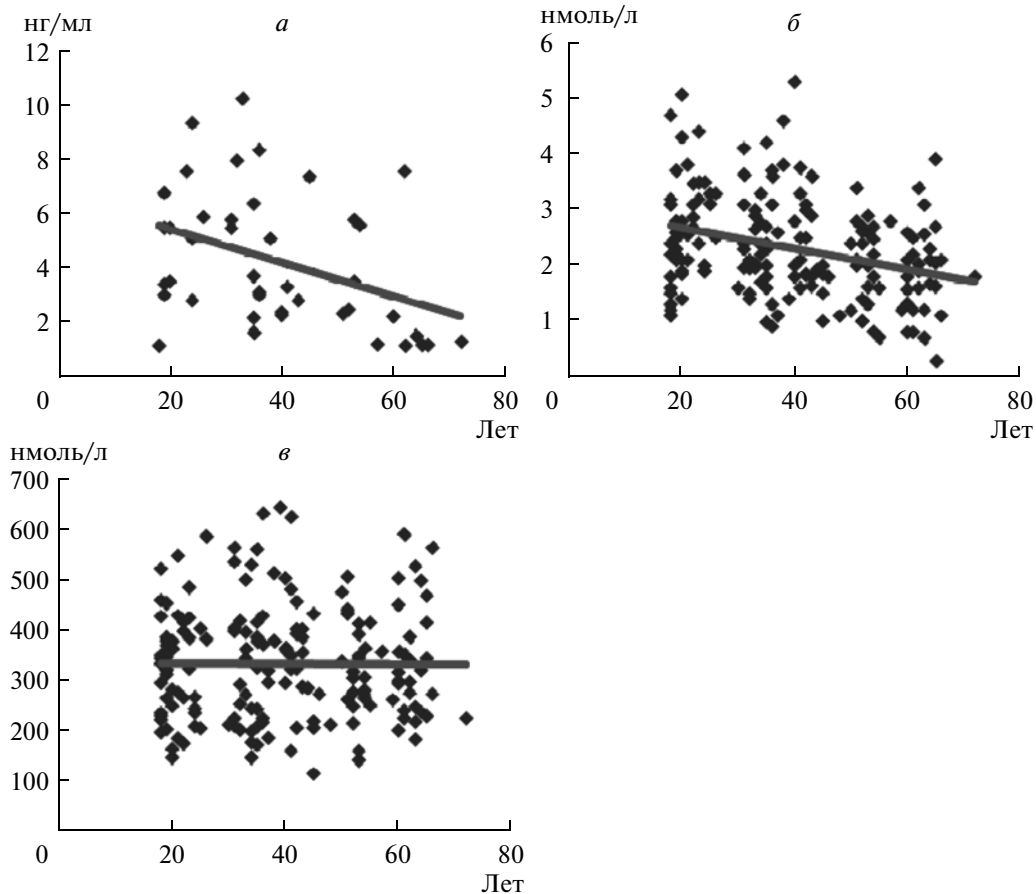


Рис. 1. Линейный регрессионный анализ зависимости концентрации прегненолона (а), прогестерона (б) и кортизола (в) в крови от возраста мужчин, указанного по оси абсцисс ($r = -0.39$, $n = 43$, $p = 0.01$, (а); $r = -0.32$, $n = 170$, $p = 2.8 \times 10^{-5}$ (б); $r = -0.01$, $n = 170$, $p = 0.9$ – в)

крови в исследуемом возрастном диапазоне коррелирует с предшественником кортизола прогестероном ($r = 0.24$, $n = 167$; $p = 0.002$) и самим кортизолом (табл. 1). Корреляционные связи выявлены также между АКТГ и дегидроэпиандростероном ($r = 0.29$, $n = 166$; $p = 0.007$), неактивным андрогеном коры надпочечников, синтез которого также стимулируется АКТГ и который отрицательно зависит от возраста ($r = -0.47$, $n = 170$; $p = 6.8 \times 10^{-11}$).

Дополнительно к АКТГ у кортизола в исследуемом возрастном диапазоне выявлены достоверные корреляционные связи с другими гормонами гипоталамуса: ЛГ и окситоцином, с последним наблюдается достоверная корреляция и у АКТГ (табл. 1). Из этих гормонов достоверные корреляционные связи с возрастом обнаружены у АКТГ (отрицательные), у ЛГ (положительные) и не обнаружены у окситоцина (рис. 2). Для остальных гормонов, перечисленных в табл. 1, корреляционная связь с возрастом отсутствует ($p > 0.1$).

Взаимосвязи возрастных изменений: кортизол, АКТГ и центральные регуляторы. Различия в возрастной динамике кортизола и АКТГ (см. рис. 1 и 2) мо-

гут быть обусловлены различным вкладом в их регуляцию релизинг-гормонов гипоталамуса и других центрально действующих нейропептидов. К этой группе следует отнести также вазопрессин и окситоцин (табл. 1), синтезирующихся в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса и оказывающих существенные центральные эффекты. Данные таблиц 1 и 2 показывают, что известные главные позитивные регуляторы концентрации АКТГ на центральном уровне – кортиколиберин и вазопрессин в исследованном возрастном диапазоне не имеют достоверных корреляций ни с АКТГ, ни с кортизолом. В то же время, структурно близкий к вазопрессину окситоцин характеризуется достоверной корреляционной зависимостью и от АКТГ, и от кортизола, причем направленность этой зависимости для указанных гормонов противоположна по знаку. Наличие достоверных корреляций, с одной стороны, между АКТГ и соматолиберином, а с другой стороны, между кортизолом и соматостатином (табл. 2) у мужчин 18–72 лет, также может вносить свой вклад в формирование различий возрастной динамики уровней АКТГ и кортизола.

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между концентрациями кортизола и АКТГ, и концентрациями гормонов гипофиза в крови мужчин 18–72 лет

Гормон	Кортизол		АКТГ	
	$r(n)$	p	$r(n)$	p
АКТГ	0.17 (167)	0.03	—	—
<i>MIF</i>	0.21 (39)	0.2	0.09 (39)	0.6
Альфа-МСГ	0.06 (103)	0.5	–0.002 (103)	1.0
СТГ	–0.03 (162)	0.7	0.07 (158)	0.4
ЛГ	0.17 (164)	0.02	0.12 (162)	0.1
ФСГ	0.04 (166)	0.6	–0.06 (164)	0.5
Пролактин	0.12 (159)	0.1	–0.02 (157)	0.8
ТТГ	0.01 (160)	0.9	0.01 (158)	0.9
Вазопрессин	–0.09 (153)	0.3	–0.08 (152)	0.3
Окситоцин	0.32 (116)	0.0004	–0.35 (116)	0.0001

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: r — коэффициент корреляции; n — количество доноров; p — значимость корреляции исследуемых параметров. Расшифровку аббревиатур см. в разделе “Методика”.

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между концентрациями АКТГ и кортизола, и концентрациями центральных гормональных регуляторов в крови мужчин 18–72 лет

Гормон	АКТГ		Кортизол	
	$r(n)$	p	$r(n)$	p
Кортиколиберин	–0.04 (122)	0.7	–0.10 (124)	0.3
Соматостатин	–0.09 (118)	0.3	–0.22 (119)	0.02
Соматолиберин	–0.19 (112)	0.04	–0.03 (113)	0.7
Гонадолиберин	–0.26 (117)	0.006	0.11 (117)	0.2
Нейропептид Y	–0.23 (79)	0.04	0.15 (79)	0.2
Орексин	–0.04 (80)	0.7	0.001 (80)	1.0
<i>PACAP</i>	0.01 (40)	0.9	0.04 (40)	0.8
Холецистокинин-8	0.09 (149)	0.3	0.18 (150)	0.02

Среди исследованных центральных регуляторов энергообмена (нейропептид Y, орексин, *PACAP*, холецистокинин-8) достоверная корреляция с АКТГ выявлена у нейропептида Y, а с кортизолом — у холецистокинина-8 (табл. 2). При этом в исследуемом возрастном диапазоне концентрация всех перечисленных центральных регуляторов не имеет достоверной корреляционной связи с возрастом ($p > 0.1$).

Взаимосвязи возрастных изменений: кортизол, АКТГ и периферические регуляторы. Различия возрастной динамики кортизола и АКТГ могут быть связаны с воздействием на них разного спектра периферических регуляторов. Установлено, что ИФР-1, представляющий периферическое звено соматотропной оси, достоверно и в высокой степени отрицательно коррелирует с АКТГ, и не коррелирует с кортизолом (табл. 3). ИФР-1 также достоверно негативно коррелирует с возрастом ($r = -0.23$, $n = 168$; $p = 0.003$).

Продуцируемые семенниками ингибин и его функциональный антагонист активин имеют достоверные корреляционные связи — ингибин с кортизолом, а активин с АКТГ (табл. 3), причем только уровень активина достоверно коррелирует с возрастом ($r = 0.30$, $n = 119$; $p = 0.001$). Общий тестостерон, концентрация которого в исследуемом возрастном диапазоне не зависит от возраста ($r = 0.05$, $n = 171$; $p = 0.5$), достоверно коррелирует с АКТГ, но не с кортизолом.

Ни один из изученных периферических регуляторов энергообмена (лептин, инсулин, глюкагон) не имеет достоверных корреляционных связей с кортизолом, и только глюкагон достоверно коррелирует с АКТГ (табл. 3). При этом только лептин имеет значимую зависимость от возраста ($r = 0.24$, $n = 155$; $p = 0.02$).

В настоящей работе исследованы также корреляционные связи кортизола и АКТГ с периферически-

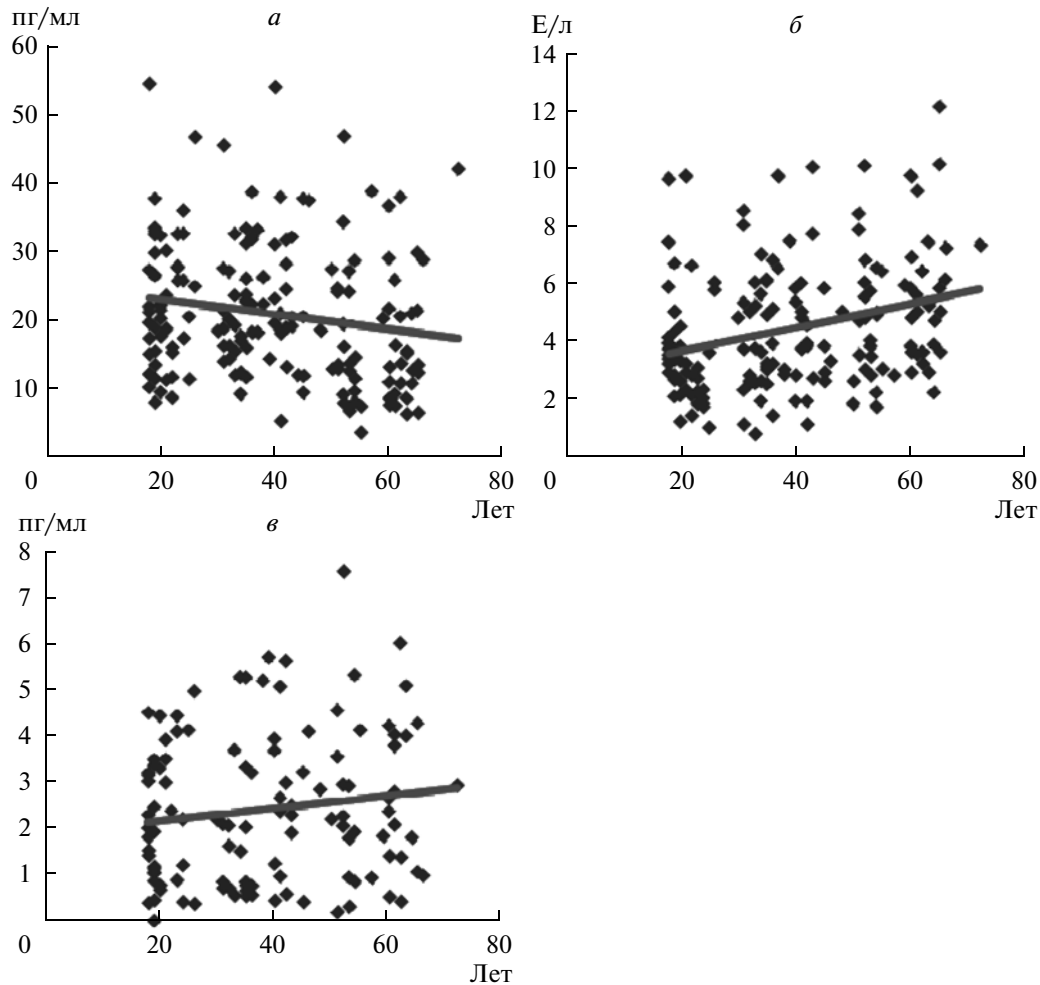


Рис. 2. Линейный регрессионный анализ зависимости концентрации аденокортикотропного гормона (*а*), лютеинизирующего гормона (*б*) и окситоцина (*в*) в крови от возраста мужчин, указанного по оси абсцисс ($r = -0.17$, $n = 167$, $p = 0.03$ (*а*); $r = 0.29$, $n = 164$, $p = 0.0001$ (*б*); $r = 0.13$, $n = 116$, $p = 0.2$ – *в*)

ми регуляторами водно-солевого обмена, такими как альдостерон, АГ I, АГ II, АНП, проАНП и МНП. Обнаружено, что МНП достоверно положительно коррелирует с кортизолом и отрицательно – с АКТГ (табл. 3). Кроме того, выявлена корреляционная зависимость между АКТГ и АГ II, а также между кортизолом и АНП. Среди перечисленных гормонов достоверные корреляционные связи с возрастом наблюдаются для АГ I ($r = 0.16$, $n = 145$; $p = 0.05$) и проАНП ($r = 0.67$, $n = 45$; $p = 4 \times 10^{-7}$).

Обсуждение результатов

Хотя достоверные корреляции между показателями не свидетельствуют о наличии между ними причинно-следственной связи, знание метаболических и регуляторных взаимоотношений между исследуемыми параметрами позволяет высказать предположения о механизмах происходящих изме-

нений гормонального фона в исследуемом возрастном периоде у мужчин.

В настоящей работе установлено, что у мужчин в возрасте 18–72 лет кортизол крови сохраняется на постоянном уровне, несмотря на возрастное снижение уровня его основного позитивного гипоталамического регулятора – АКТГ. Подобная десинхронизация концентраций кортизола и АКТГ при старении мужчин, не связанная с возрастным изменением уровня транскортина и свободной, т.е. биологически активной формы кортизола, описана и другими авторами [5, 6]. Она может быть обусловлена возрастными различиями спектра и вклада сигнальных соединений, участвующих в регуляции продукции кортизола и АКТГ и относящихся к разным гормональным осям.

Окситоцин, который, как гомолог вазопрессина, может быть отнесен к кортикотропной оси и входит в состав гормонов репродуктивной оси, имеет значимые, но противоположно направленные корреля-

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между концентрациями АКТГ и кортизола, и концентрациями периферических гормональных регуляторов в крови мужчин 18–72 лет

Гормон	АКТГ		Кортизол	
	$r(n)$	p	$r(n)$	p
Инсулиноподобный фактор-1	–0.31 (167)	6×10^{-5}	0.05 (168)	0.6
Активин	0.44 (118)	6.7×10^{-7}	–0.14 (119)	0.1
Ингибин	–0.003 (119)	1.0	–0.19 (119)	0.04
Тестостерон	–0.27 (167)	0.0004	–0.11 (171)	0.1
Лептин	–0.03 (155)	0.7	0.08 (155)	0.3
Инсулин	–0.15 (157)	0.06	0.08 (158)	0.3
Глюкагон	0.38 (116)	2×10^{-4}	0.15 (117)	0.1
Альдостерон	0.02 (158)	0.8	0.06 (160)	0.5
АГ I	0.02 (144)	0.8	0.02 (145)	0.8
АГ II	–0.31 (108)	0.001	–0.08 (109)	0.4
проАНП	–0.27 (44)	0.08	0.27 (45)	0.08
АНП	0.03 (150)	0.7	0.19 (152)	0.02
МНП	–0.28 (116)	0.003	0.43 (116)	1.6×10^{-6}

ционные связи с АКТГ и кортизолом. Известно, что секреция окситоцина растет при стрессе, причем он гораздо в большей степени поступает в системную циркуляцию, чем вазопрессин. Этот гормон оказывает противоположное действие на уровень АКТГ и кортизола крови, и характеризуется конечным антистрессорным эффектом [7–9]. Важным фактом является наличие в регуляторной области гена окситоцина глюкокортикоидчувствительных элементов [10], что свидетельствует о возможности прямых регуляторных связей между этими двумя гормонами, минуя АКТГ.

Из других гормонов репродуктивной оси нами найдены корреляции гонадотропин-рилизинг гормона и тестостерона с АКТГ, а ЛГ с кортизолом. Все эти гормоны репродуктивной оси функционально связаны с гормонами кортикотропной оси и снижаются при стрессе [7, 11, 12]. Однако, судя по нашим данным, такая связь может осуществляться на разных тканевых уровнях, что может способствовать дисбалансу регуляции АКТГ и кортизола при старении. Кроме того, оказалось, что активин и ингибин, гормоны семенников, оказывающие противоположные эффекты на гипоталамо-гипофизарную систему, отличаются и по корреляционным связям — активин коррелирует с АКТГ, а ингибин с кортизолом. В настоящее время установлено, что активин продуцируется не только семенниками, но и клетками гипофиза человека и может модулировать действие АКТГ [13, 14]. Более того, активин и ингибин синтезируются в коре надпочечников человека и животных и имеют в этом органе свои рецепторы. Установлено, что АКТГ стимулирует в надпочечниках стероидогенез и продукцию ингибина, а уровень активина в надпочечниках повышается в условиях

отсутствия АКТГ и снижения стероидогенеза. На культуре клеток коры надпочечников человека показано, что активин ингибирует экспрессию генов ферментов стероидогенеза и повышает апоптоз адренокортикальных клеток [14–16]. Установлено также, что в некоторых типах клеток кортизол может прямо регулировать продукцию ингибина [17]. Учитывая представленные данные литературы и полученные нами результаты о росте уровня активина и снижении АКТГ с возрастом, а также их корреляции друг с другом, можно предположить, что такое сочетание изменений должно негативно влиять на продукцию кортизола в исследуемом возрастном диапазоне. В то же время наличие корреляций между кортизолом и ингибином крови и отсутствие у обоих связи с возрастом позволяет предположить, что эти гормоны противодействуют возрастным изменениям уровня АКТГ и активина.

Двунаправленные регуляторные влияния известны и для гормонов кортикотропной и соматотропной осей. В нашем исследовании они проявляются в виде значимых корреляционных связей в случае АКТГ с соматолиберином и ИФР-1, а в случае кортизола — с соматостатином, что согласуется с данными о том, что соматолиберин стимулирует секрецию АКТГ, а соматостатин снижает уровень АКТГ и кортизола [18–21]. Известно, что ИФР-1 стимулирует активность и экспрессию 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1, участвующей в инактивации кортизола в результате его превращения в кортизон [22]. Выявленное в нашей работе и продемонстрированное другими авторами [23, 24] возрастное снижение уровня ИФР-1 замедляет периферический метаболизм кортизола и может вносить вклад в поддержание постоянного уровня этого гормона.

Из сигнальных соединений центральных регуляторов энергообмена достоверные корреляционные связи выявлены у АКТГ с нейропептидом Y, а у кортизола — с холецистокинином-8. Среди периферических регуляторов энергообмена только глюкагон коррелирует с АКТГ. Известно, что нейропептид Y, один из главных орексигенных сигналов, является центральным регулятором вазопрессина и других компонентов кортикотропной оси и его уровень растет при стрессе. Кроме того, нейропептид Y участвует в негативной регуляции гормонов репродуктивной оси. Анорексигенное действие холецистокинина-8 связано с подавлением им секреции нейропептида Y, в то же время холецистокинин стимулирует секрецию кортизола и других гормонов кортикотропной оси [25–29]. Учитывая противоположную направленность эффектов обсуждаемых пептидов на потребление пищи и их регуляторные связи с кортикотропной осью, а также различия корреляционных связей этих пептидов с АКТГ и кортизолом, можно предположить, что они могут участвовать в десинхронизации изменений уровней АКТГ и кортизола с возрастом. Наши данные о сильных корреляционных связях глюкагона с АКТГ при отсутствии связей с кортизолом, с учетом того факта, что кортизол снижает продукцию глюкагона α -клетками островков Лангерганса [30], позволяют предположить возможное участие глюкагона в этой десинхронизации.

Среди периферических регуляторов водно-солевого обмена мы выявили корреляционные связи кортизола с атриальным и мозговым натрийуретическими пептидами, а АКТГ с МНП и ангиотензином II. Хотя известно, что натрийуретические пептиды являются негативными регуляторами кортикотропной оси, действующими, в основном на уровне гипоталамо-гипофизарной системы [31, 32], их вклад в дифференциальную регуляцию уровня кортизола и АКТГ при старении пока мало понятен.

Таким образом, у мужчин старшей возрастной группы концентрация кортизола поддерживается, несмотря на снижение активности стероидогенеза и уровня АКТГ в крови, за счет десинхронизации регуляции продукции кортизола и АКТГ центральными и периферическими регуляторами, особенно гормонами репродуктивной и соматотропной осей.

Точками приложения действия центральных и периферических регуляторов продукции кортизола, позволяющими поддерживать его концентрацию на постоянном уровне в пожилом возрасте, могут быть ферменты различных этапов биосинтеза кортизола, и ферменты его метаболизма. Однако показано, что при старении животных активность ферментов и белков начальных стадий стероидогенеза (@STAR, @P450_{sc}, @P450_{c17}) в надпочечниках снижается [33–35], а данные об изменениях активности ферментов метаболизма кортизола с возрастом являют-

ся противоречивыми [36, 37]. Таким образом, эта проблема требует дальнейших исследований.

ВЫВОДЫ

1. У мужчин в возрасте 18–72 года концентрации в крови общего кортизола и свободного кортизола, как биологически активной формы гормона, не зависят от возраста, несмотря на зависимость от возраста снижение уровня предшественников кортизола.
2. Концентрация АКТГ в крови в исследуемом возрастном диапазоне отрицательно коррелирует с возрастом.
3. Концентрация кортизола в крови в исследуемом возрастном диапазоне достоверно коррелирует не только с АКТГ, но и с другими гормонами гипофиза: лютеинизирующим гормоном и окситоцином.
4. Кортизол и АКТГ в исследуемом возрастном диапазоне различаются по наличию и направленности корреляционных связей с центральными регуляторами гормональных осей (окситоцином, соматотропином, соматостатином, гонадолиберином, нейропептидом Y и холецистокинином-8).
5. Концентрации кортизола и АКТГ в исследуемом возрастном диапазоне коррелируют с различающимся спектром периферических регуляторов.
6. Десинхронизация изменений концентраций кортизола и АКТГ при старении мужчин может быть обусловлена возрастными различиями спектра и вклада сигнальных соединений, участвующих в регуляции их продукции и относящихся к разным гормональным осям, причем особенно важными являются гормоны репродуктивной и соматотропной осей.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Papadimitriou A., Priftis K. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Neuroimmunomodulation*. 2009. V. 16. P. 265.
2. Veldhuis J., Roelfsema F., Iranmanesh A. et al. Basal, pulsatile, entropic (patterned), and spiky (staccato-like) properties of ACTH secretion: impact of age, gender, and body mass index // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2009. V. 10. P. 4045.
3. Ferrary M., Mantero F. Male aging and hormones: adrenal cortex // *J. Endocr. Invest.* 2005. V. 28. P. 92.
4. Buford T., Willoughby D. Impact of DHEA(S) and cortisol on immune function in aging: a brief review // *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2008. V. 33. P. 429.
5. Guazzo E., Kirkpatrick P., Goodyer I. et al. Cortisol, dehydroepiandrosterone (DHEA), and DHEA sulfate in the cerebrospinal fluid of man: relation to blood levels and the effects of age // *J. Clin. Endocr. Metab.* 1996. V. 81. P. 3951.
6. Bergendahl M., Iranmanesh A., Mulligan T., Veldhuis J. Impact of age on cortisol secretory dynamics basally

- and as driven by nutrient-withdrawal stress // *J. Clin. Endocr. Metab.* 2000. V. 85. P. 2203.
7. McCann S., Antunes-Rodrigues J., Franci C. et al. Role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the control of the response to stress and infection // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2000. V. 33. P. 1121.
 8. Engelmann M., Landgraf R., Wotjak C. The hypothalamic-neurohypophyseal system regulates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis under stress: An old concept revisited // *Front. Neuroend.* 2004. V. 25. P. 132.
 9. Uvnas-Moberg K., Peterson M. Oxitocin, a mediator of anti-stress, well-being, social interaction, growth and healing // *Z. Psych. Med. Psychother.* 2005. V. 51. P. 57.
 10. Ruginsk S., da Silva A., Ventura R. et al. Central actions of glucocorticoids in the control of body fluid homeostasis: Review // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2009. V. 42. P. 61.
 11. Bao A., Meynen G., Swaab D. The stress system in depression and neurodegeneration: Focus on the human hypothalamus. // *Brain Res. Rev.* 2008. V. 57. P. 531.
 12. Hu G., Lian Q., Latif S. et al. Rapid mechanisms of glucocorticoid signaling in the Leydig cell // *Steroids.* 2008. V. 73. P. 1018.
 13. Demura R., Kubo O., Suzuki R. et al. Demonstration of activin in normal pituitary and in various human pituitary adenomas by immunohistochemistry // *Endocr. J.* 1996. V. 43. P. 429.
 14. Suzuki J., Otsuka F., Inagaki K. et al. Novel action of activin and bone morphogenetic protein in regulation of aldosterone production by human adrenocortical cells // *Endocrinology.* 2004. V. 145. P. 639.
 15. Vanttinen T., Liu J., Kuulasmaa T. et al. Expression of activin/inhibin signaling components in the human adrenal gland and the effects of activins and inhibins on adrenocortical steroidogenesis and apoptosis // *J. Endocrinol.* 2003. V. 178. P. 479.
 16. Farnworth P., Wang Y., Leembruggen P. et al. Rodent adrenocortical cells display high affinity binding sites and proteins for inhibin A, and express components required for autocrine signaling by activins and bone morphogenetic proteins // *J. Endocrinol.* 2006. V. 188. P. 451.
 17. Vogl J., Hoing A., Schuze S. et al. Expression of inhibins in the endometrial carcinoma cell line RL-95-2 after stimulation with cortisol and estradiol // *Anticancer Res.* 2007. V. 27. P. 1989.
 18. Nass R., Thorner M. Impact of the GH-cortisol ratio on the age-dependent changes in body composition // *Growth Hormone and IGF Res.* 2002. V. 12. P. 147.
 19. Hofland L. Somatostatin and somatostatin receptors in Cushing's disease // *Mol. Cell. Endocr.* 2008. V. 286. P. 199.
 20. de Bruin C., Feelders R., Lamberts S. et al. Somatostatin and dopamine receptors as targets for medical treatment of Cushing's syndrome // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2009. V. 10. P. 91.
 21. Kageyama K., Kushibiki M., Hanada K. et al. Growth hormone-releasing peptide-2 stimulates secretion and synthesis of adrenocorticotrophic hormone in mouse pituitary // *Regul. Pept.* 2009. V. 158. P. 116.
 22. Agna A., Monson P. Modulation of glucocorticoid metabolism by the growth hormone – IGF-1 axis // *Clin. Endocr.* 2007. V. 66. P. 459.
 23. Ceda G., Dall'Aglio E., Maggio M. et al. Clinical implications of the reduced activity of the GH-IGF-I axis in older men // *J. Endocr. Invest.* 2005. V. 28. P. 96.
 24. Giovannini S., Marzetti E., Borst S., Leeuwenburgh C. Modulation of GH/IGF-1 axis: potential strategies to counteract sarcopenia in older adults // *Mech. Ageing Dev.* 2008. V. 129. P. 593.
 25. Raposinho P., Broqua P., Pierroz D. et al. Evidence that the inhibition of luteinizing hormone secretion exerted by central administration of neuropeptide Y (NPY) in the rat is predominantly mediated by the NPY-5 receptor subtype // *Endocrinology.* 1999. V. 140. P. 4046.
 26. Morgan C., Rasmussen M., Wang S. et al. Neuropeptide-Y, cortisol, and subjective distress in humans exposed to acute stress: replication and extension of previous report // *Biol. Psychiatry.* 2002. V. 52. P. 136.
 27. Konturek S., Konturek T., Pawlik T., Brzozowski T. Brain-gut axis and its role in the control of food intake. // *J. Physiol. Pharmacol.* 2004. V. 55. P. 137.
 28. Nissdorfer G., Spinazzi R., Mazzocchi G. Cholecystikinin and adrenal-cortex secretion // *Vitam. Horm.* 2005. V. 71. P. 433.
 29. Aoyadi T., Kusakawa S., Sanbe A. et al. Enhanced effect of neuropeptide Y on food intake caused by blockade of the V(1A) vasopressin receptor // *Eur. J. Pharmacol.* 2009. V. 622. P. 32.
 30. Swali A., Walker E., Lavery G. et al. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 regulates insulin and glucagon secretion in pancreatic islets // *Diabetologia.* 2008. V. 51. P. 2003.
 31. Wiedemann K., Jahn H., Kellner M. Effects of natriuretic peptides upon hypothalamo-pituitary-adrenocortical system activity and anxiety behavior // *Exp. Clin. Endocr. Diabetes.* 2000. V. 108. P. 5.
 32. Yamaji M., Tsutamoto T., Kawahara C. et al. Serum cortisol as a useful predictor of cardiac events in patients with chronic heart failure: the impact of oxidative stress // *Circ. Heart Fail.* 2009. V. 2. P. 608.
 33. Auchus J., Rainey W. Adrenarche – physiology, biochemistry and human disease // *Clin. Endocrinol.* 2004. V. 60. P. 288.
 34. Akhtar M., Kelly S., Kaderbhai M. Cytochrome b₅ modulation of 17 α hydroxylase and 17–20 lyase (CYP17) activities in steroidogenesis // *J. Endocrinol.* 2005. V. 187. P. 267.
 35. Luo L., Chen H., Zirkin B. Temporal relationships among testosterone production, steroidogenic acute regulatory protein (StAR), and P450 side-chain cleavage enzyme (P450_{scc}) during Leydig cell aging // *J. Androl.* 2005. V. 26. P. 25.
 36. Audige A., Dick B., Frey B. et al. Glucocorticoids and 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 gene expression in the aging kidney // *Eur. J. Clin. Invest.* 2002. V. 32. P. 411.
 37. Koeva Y., Bakalska M., Atanasova N. et al. Age-related changes in the expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 2 in rat Leydig cells // *Folia Histochem. Cytobiol.* 2009. V. 47. P. 281.

Age-related Changes in Blood Concentration of Hypothalamic-pituitary-adrenal Axis Hormones, Their Central and Peripheral Regulators in Healthy Men

I. N. Kuzina, V. V. Kilikovsky, O. V. Smirnova

We studied concentrations of cortisol, its precursors and active form in human blood and relation to the changes in concentration of central and peripheral hormonal regulators (total 36 parameters) in healthy male volunteers aged 18–72 y.o. The study demonstrated a significant decrease in blood concentrations of unutilized cortisol precursors (pregnenolone and progesterone) with advanced age accompanied by maintenance of total and free cortisol concentrations. We found age-related decrease in ACTH level that is a known hypophysial stimulant of cortisol and cortisol precursor synthesis in adrenal glands. Cortisol and ACTH levels in study population had different correlation behavior in relation to central and peripheral regulators for hormonal axes.

Conclusion: cortisol level remains stable with advanced age in males despite the decrease in steroidogenic activity and blood ACTH level. This may be due to the imbalance in the regulation of cortisol and ACTH production by central and peripheral regulators especially by hormones of reproductive and somatotrophic axes.

Key words: age-related changes, cortisol, cortisol precursors, transcortin, ACTH, reproductive axis hormones, somatotrophic axis hormones, energy metabolism regulators, electrolyte metabolism regulators, male subjects.