

УДК 612.018:612.66/599.323.45

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ РІВНЕМ КОРТИКОСТЕРОНУ ТА ДЕГІДРОЕПІАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАНТОМ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ТА СТАТІ

Мізін В. В., Ляшенко В. П., ¹Лукашов С. М.

*Дніпровський національний університет ім. Олесь Гончара
49010, Україна, Дніпро, пр. Гагаріна, 72*

¹*Лікувально-діагностичний науково-консультативний центр “Головний біль”
49010, Україна, Дніпро, пл. Соборна, 12*

valeriyamv@gmail.com

Досліджено рівень кортикостерону та дегідроепіандростерон-сульфату, а також взаємозв'язок між ними в сироватці крові щурів чотирьох вікових груп різної статі. Встановили, що вірогідно вищий рівень кортикостерону у щурів ювенільного віку обох статей, а найнижчий в зрілому віці. Рівень ДГЕА-С серед самців найвищий у ювенільній групі, серед самиць у молодому віці. Спостерігалися вірогідні зміни в співвідношенні цих гормонів.

Ключові слова: кортикостерон, дегідроепіандростерон-сульфат, щури-самці, щури-самки, вікові групи.

Мизин В. В., Ляшенко В. П., ¹Лукашов С. Н. ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ КОРТИКОСТЕРОНА И ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН-СУЛЬФАТА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА И ПОЛА / Днепропетровский национальный университет им. Олесь Гончара; 49010, Украина, Днепр, пр. Гагарина, 72; ¹Лечебно-диагностический научно-консультативный центр “Головная боль”; 49010, Украина, Днепр, пл. Соборная, 12

Исследовали уровень кортикостерона и дегидроэпиандростерон-сульфата, а также взаимосвязь между ними в сыворотке крови крыс четырёх возрастных групп фразного пола. Установили, что достоверно высокий уровень кортикостерона у крос ювенильного возраста обоих полов, а самый низкий в зрелом возрасте. Самый высокий уровень ДГЭА-С среди самцов в ювенильной группе, а среди самок в группе молодого возраста. Наблюдали достоверные изменения в соотношении данных гормонов.

Ключевые слова: кортикостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат, крысы-самцы, крысы-самки, возрастные группы.

Mizin V. V., Lyashenko V. P., ¹Lukashov S. M. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE LEVEL OF CORTICOSTERONE AND DEHYDROEPIANDROSTERONE SULFATE IN THE BLOOD SERUM OF RATS OF DIFFERENT AGE AND SEX / Oles Honchar Dnipro National University, Gagarin Avenue, 72, Dnipro, Ukraine; ¹Medical and diagnostic scientific-consultative center “Headache”, Soborna Square, 12, Dnipro, Ukraine. The humoral system plays an important role in the regulation of all life processes of the body. Steroid hormones perform a variety of functions and are sensitive to the effects of internal and external factors. Therefore, these hormones are used as biomarkers of pathological and age-related changes. The research of age-related changes in the humoral system of regulation attracts particular interest. It is still important to study the levels of steroid hormones and the ratio of corticosterone / DHEA-S as a biomarker of age involution. The aim of our work was to establish the relationship between the level of corticosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in the blood serum of rats of different age and sex.

The experiments were carried out on non-linear, nonbreeding white rat males and females. Which were divided into 8 groups: group I – males of the juvenile age of the sexually mature period, (n = 15); II group – females of the juvenile age of the sexually mature period, (n = 15); III group – males of young age of the reproductive period, (n = 14); IV group – females of a young age of the reproductive period, (n = 14); V group – males of mature age of the reproductive period, (n = 14); VI group - females of the mature age of the reproductive period, (n = 14); VII group – males of the premature age of the period of aging changes, (n = 14); VIII group - females of the premature age of the period of aging changes, (n = 14). The level of hormones was determined by electro-chemiluminescent method on the Roche Elecsys 2010 analyzer.

We analyzed the results and found that in males and females of juvenile age a significantly high level of corticosterone relative to rats of other age groups. The lowest level of corticosterone was contained in the serum of rats of mature age – $44,4 \pm 4,8$ nmol / l. In pre-adult age, in males, the level of coryrosterone rose to $117,6 \pm 2,6$ nmol / l, and in females to $174,32 \pm 3,6$ nmol / l. The level of DHEA-S in males is significantly high in the juvenile group – $326,55 \pm 13,73$ nmol / l, and in adulthood it is lower by 91,6 %. In the pre-teen age of males, the level of the hormone significantly increased. A high positive correlation was found between age-related changes in these hormones ($r = 0,81$, $p < 0,05$) in male rats. A significantly high level of DHEA-S in females of young age of reproductive period – $450,58 \pm 14,7$ nmol / l, and in adulthood the indicator is

5,8 times lower. In pre-teen age, the level of the hormone increased. The correlation between changes in hormones is positive moderate ($r = 0,48$, $p < 0,05$). The ratio of corticosterone / DHEA-S exceeded one in males of mature age and in females of juvenile age.

The results obtained may indicate the presence of cyclic activity in the synthesis of steroid hormones in rats of different ages and sex. In males from juvenile to adulthood, the synthesis of corticosterone and DHEA-S was reliably reduced, and in the age of pre-activation, the synthesis of these hormones was activated again. Similar changes occurred in females with corticosterone synthesis, but the level of DHEA-S changed wavyly with a peak at a young age.

Key words: corticosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, male rats, female rats, age groups.

ВСТУП

Гуморальна система відіграє складну та багатогранну роль у регуляції всіх життєвих процесів організму. Одним із ланцюгів, за допомогою яких здійснюються процеси клітинного і тканинного обміну, а також підтримується постійність внутрішнього середовища організму є кортикостероїди. За різноманітністю ефектів, які виконує кортикостерон, його важко порівняти з іншими гуморальними регуляторами. Він керує процесами захисту, адаптації організму та за його допомогою забезпечується відновлення вісцеральних функцій змінених стресовими чинниками [1]. Натомість анаболічний гормон – дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) є природним антиглюкокортикоїдом – антигормоном до дії кортикостерону. Він згладжує деякі негативні ефекти кортикостерону та має слабку андрогенну активність і виступає посередником у системі синтезу статевих стероїдів. Деякі дослідники відносять ДГЕА-С до гормонів молодості, тому що він сприяє утворенню та росту тканин, збільшенню міцності кісток, забезпечує стресостійкість організму. Оскільки кортикостерон та ДГЕА-С є чутливими до зовнішніх та внутрішніх чинників багато дослідників використовують їх як біомаркери патологічних змін та вікових метаболічних зсувів [2, 3]. Особливо цікавими є дослідження вікових змін функціонування гуморальної ланки системи регуляції організму. У цих працях зазначається, що рівень кортикостерону з віком залишається сталим або, навпаки, спостерігається незначна тенденція до збільшення [4, 5]. За літературними джерелами, рівень ДГЕА-С досягає піку в репродуктивному періоді, після якого поступово починає знижуватися [6-8]. Показник співвідношення кортикостерон/ДГЕА-С вчені розглядають як показник багатьох патологічних станів [9- 11]. Отже, актуальним залишається вивчення рівнів стероїдних гормонів та показника співвідношення кортикостерон/ДГЕА-С як біомаркера вікової інволюції.

Метою роботи було встановлення взаємозв'язку між рівнем кортикостерону та дегідроепіандростерон-сульфатом у сироватці крові щурів різного віку та статі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Експерименти проводили на нелінійних безпородних білих щурах різної статі. Щурів розподілили за статтю та за віком на 8 груп: I група – самці ювенільного віку періоду статевого дозрівання, ($n = 15$); II група – самки ювенільного віку періоду статевого дозрівання, ($n = 15$); III група – самці молодого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); IV група – самки молодого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); V група – самці зрілого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); VI група – самки зрілого віку репродуктивного періоду, ($n = 14$); VII група – самці передстаречого віку періоду старечих змін, ($n = 14$); VIII група – самки передстаречого віку періоду старечих змін, ($n = 14$).

У тварин, які надійшли в експеримент, проводили карантин за всіма правилами зоогієни. Щури утримувались у стандартних умовах для лабораторних тварин: у світлому приміщенні з постійною температурою 20-25°C та вологістю 40-45 %, без обмежень у питній воді.

Утримання щурів та експерименти проводилися відповідно до положень “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей” (Страсбург, 2005), “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Забір крові для визначення рівня гормонів проводили шляхом декапітації. Пробірку з кров'ю

залишали при кімнатній температурі на 15 хв, потім центрифугували протягом 20 хв при 3000 об/хв. Для відділення сироватки від формених елементів центрифугували кров після утворення згустка при 1000 об/хв протягом 10 хв.

Визначення рівня кортикостерону та дегідроепіандростерону проводилося електрохемілюмінісцентним методом на аналізаторі Elecsys 2010 від компанії Roche (виробник Швейцарія). Загальна тривалість аналізу: 18 хв. Перша інкубація: 20 мкл зразка інкубувалася з кортикостерон-специфічним біотинільованим антитілом і похідним кортикостерону, поміченим рутенієвим комплексом. Для визначення вмісту ДГЕА-С 15 мкл зразка інкубували з ДГЕА-А-специфічним біотинільованим антибіотиком, формуючи імунокомплекси, кількість яких залежить від концентрації аналіту в зразку. Залежно від концентрації аналіту в зразку і формування відповідного імуноного комплексу зв'язувальна ділянка міченого антитіла частково заповнюється аналітом зразка, а частково рутенільованим гаптенем. Друга інкубація: після додавання мікрочастинок, покритих стрептавідином, утворений комплекс зв'язувався з твердою фазою за допомогою взаємодії біотину і стрептавідину.

Реакційна суміш аспірується у вимірювальну комірку, де мікрочастинок осідають на поверхню електрода в результаті магнітної взаємодії. Потім за допомогою ProCell / ProCell M видаляються непов'язані речовини. Далі прикладена до електрода напруга викликає хемілюмінесцентну емісію, яка вимірюється фотопомножувачем. Результати визначаються за допомогою 2-точкової калібрувальної кривої, отриманої для цього інструменту і референсної калібрувальної кривої, дані якої повідомлені в штрих-кодів набору реагентів.

Статистичну обробку результатів усіх груп проводили за допомогою програми Origin 6.0 Professional методом парних порівнянь та кореляційного аналізу. Розраховували середнє значення та помилку середнього. Достовірність визначали за t-критерієм Стьюдента. Зміни вважалися вірогідними при рівні значимості $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Важливим біомаркером стану організму вважається кортикостерон. Цей гормон є природним антагоністом дегідроепіандростерон-сульфату у зв'язку з його різнонаправленим впливом на імунну систему та функції мозку. У результаті досліджень рівня кортикостерону в сироватці крові щурів встановили, що вірогідно вищий рівень кортикостерону в щурів-самців ювенільного віку періоду статевого дозрівання та складав $264,4 \pm 21,7$ нмоль/л (рис. 1). Рівень гормону в 2,5 рази нижче у самців молодого віку відносно самців ювенільного віку. Рівень кортикостерону в сироватці крові в самців зрілого віку дорівнював $44,4 \pm 4,8$ нмоль/л, що майже в 6 разів нижче порівняно з самцями ювенільного віку та в 2,3 рази нижче відносно самців молодого віку (рис. 1).

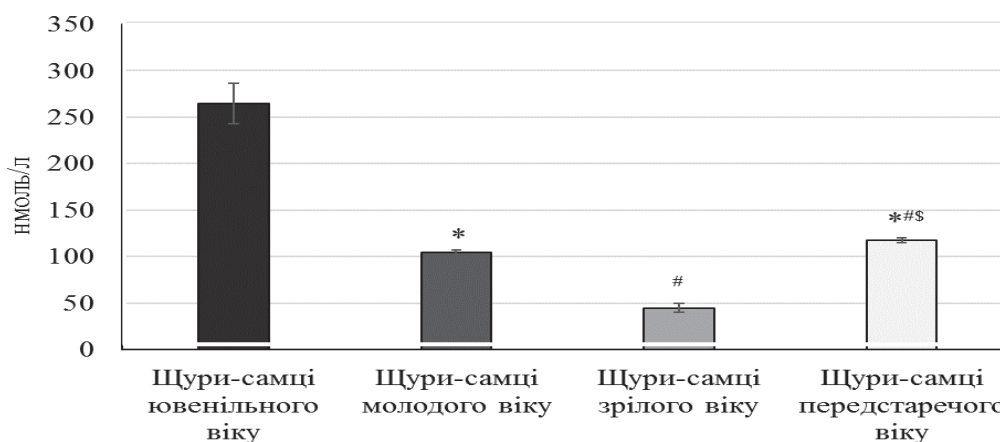


Рис. 1. Рівень кортикостерону в сироватці крові щурів-самців різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самців ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самців молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

§ – вірогідність відносно самців зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$

Рівень кортикостерону в сироватці крові щурів-самиць ювенільного та молодого віку дорівнював $322,6 \pm 18,9$ нмоль/л та $285,6 \pm 4,93$ нмоль/л відповідно (рис. 2). Вірогідне зниження спостерігалось у самиць зрілого віку, рівень кортикостерону був нижчий у 5,5 та 4,8 разу порівняно із самицями ювенільного та молодого віку відповідно.

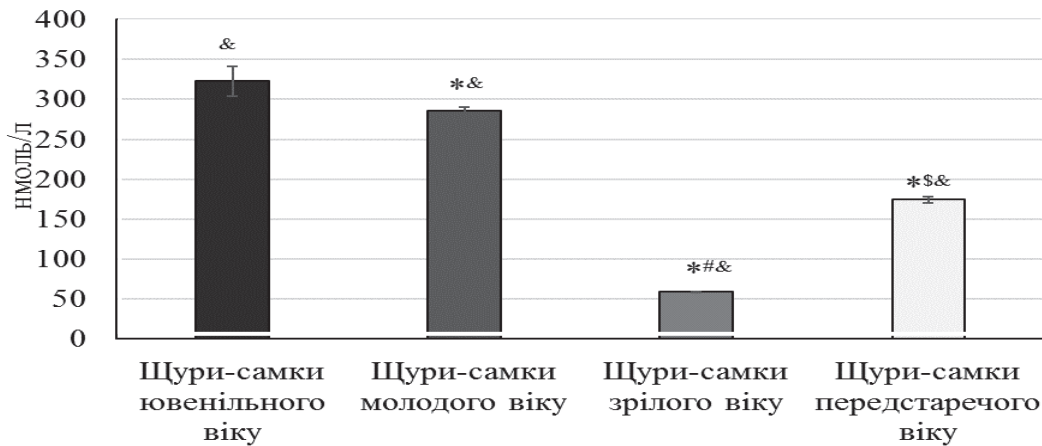


Рис. 2. Рівень кортикостерону в сироватці крові щурів-самок різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самиць ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самиць молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно самиць зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

& – вірогідність відносно самців відповідного віку, при $p < 0,05$.

Вірогідні статеві відмінності спостерігалися в усіх вікових групах. У самиць ювенільного віку показник на 22 % вище порівняно з самцями. Статеві відмінності чітко виражені в щурів молодого віку, так, у самиць у 2,7 раз рівень кортикостерону вищий, аніж у самців молодого віку та на 33 % вірогідно вищий у самиць зрілого віку відносно самців.

Дегідроепіандростерон-сульфат (ДГЕА-С) – анаболічний гормон, чутливий до вікових змін організму. Він виконує безліч функцій, починаючи від клітинної енергії і закінчуючи жировим метаболізмом та м'язовим ростом, тому ДГЕА-С є зручним біомаркером інволюції організму. У результаті проведених досліджень встановили, що рівень дегідроепіандростерон-сульфату в щурів-самців ювенільного віку статевозрілого періоду складав $326,5 \pm 13,7$ нмоль/л. У щурів-самців молодого та зрілого віку репродуктивного періоду цей показник вірогідно нижчий відносно щурів ювенільного віку на 31,5 % та 91,6 % відповідно (рис. 3).

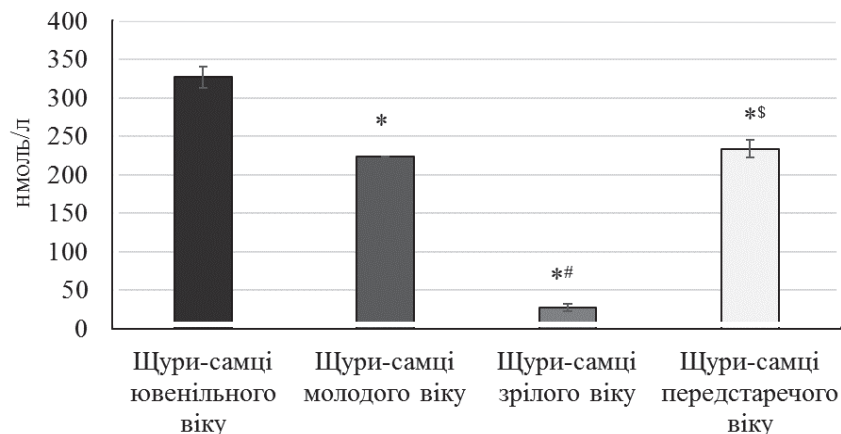


Рис. 3. Рівень ДГЕА-С у сироватці крові щурів-самців різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самців ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самців молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно самців зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$.

Рівень дегідроепіандростерон-сульфат у самиць ювенільного віку періоду статевого дозрівання дорівнював $191,3 \pm 7,6$ нмоль/л (рис. 4). Вірогідно на 41,4 % вищий рівень дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові самиць молодого віку репродуктивного періоду ($450,6 \pm 14,7$ нмоль/л) порівняно з самицями ювенільного віку. Самиці зрілого віку репродуктивного періоду мали вірогідно найнижчий показник рівня ДГЕА-С серед самиць. Порівняно з самицями молодого віку в самиць зрілого віку рівень цього гормону в 5,8 рази нижчий.

Порівнявши рівень ДГЕА-С у сироватці крові самиць з самцями отримали вірогідні відмінності. Серед щурів ювенільного віку рівень цього гормону в 1,7 рази нижче у самиць. У самиць молодого віку порівняно з самцями рівень ДГЕА-С в 4 рази вірогідно вище (рис. 4). У щурів зрілого віку репродуктивного періоду не виявлено вірогідних статевих відмінностей рівня дегідроепіандростерон-сульфату, але він вірогідно нижчий відносно інших вікових груп.

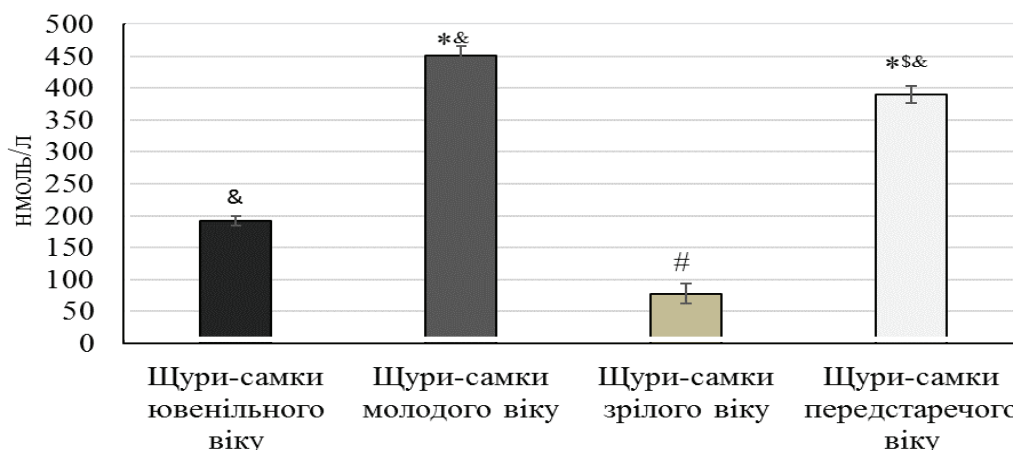


Рис.4. Рівень ДГЕА-С у сироватці крові щурів-самок різного віку

Примітка: * – вірогідність відносно самиць ювенільного віку періоду статевого дозрівання, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно самиць молодого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно самиць зрілого віку репродуктивного періоду, при $p < 0,05$;

& – вірогідність відносно самців відповідного віку, при $p < 0,05$.

Аналіз зав'язків між дослідженими показниками різних вікових груп виявив, що в щурів-самців із віком виникає сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем кортикостерону та ДГЕА-С ($r = 0,81$; $p < 0,05$). У самиць спостерігалась помірна позитивна кореляція між вмістом кортикостерону в сироватці крові щурів трьох вікових груп та рівнем ДГЕА-С ($r = 0,48$; $p < 0,05$).

Нормальна відповідь організму на будь-який стрес, одночасно з підвищенням продукції гормону стресу – кортикостерону, включає синхронне посилення виділення адреналового прогормона – дегідроепіандростерону, який згладжує деякі негативні ефекти кортикостерону. ДГЕА розглядають як буферний стероїд, який циркулює в периферичній крові у вигляді ДГЕА-С та є природним антиглюкокортикоїдом – антигормоном відносно до кортизолу. Визначення відношення кортикостерон/ДГЕА-С дає змогу оцінити баланс гуморальної системи та превалювання анаболічних чи катаболічних процесів.

Отримані під час досліду дані вказують на наявність онтогенетичних та статевих змін рівню кортикостерону та дегідроепіандростерон-сульфату в сироватці крові щурів. Щури самці ювенільного віку періоду статевого дозрівання мали вірогідно вищий рівень кортикостерону та ДГЕА-С відносно інших груп щурів-самців. Натомість показник відношення кортикостерон/ДГЕА-С був нижчим за одиницю, що свідчить про превалювання анаболічних процесів над катаболічними (рис. 5).

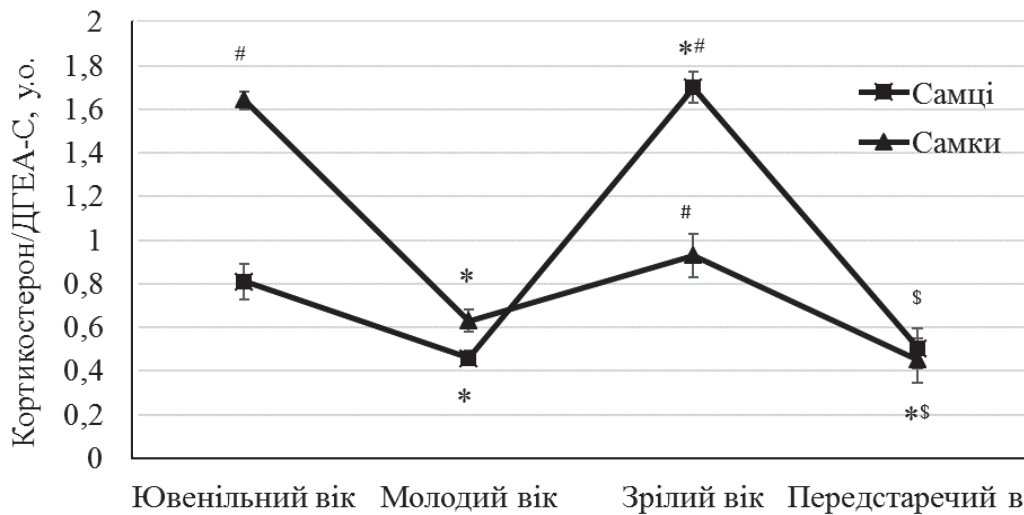


Рис. 5. Відношення кортикостерон/ДГЕА-С у сироватці крові щурів різного віку і статі

Примітка: * – вірогідність відносно щурів ювенільного віку відповідної статі, при $p < 0,05$;

– вірогідність відносно щурів молодого віку відповідної статі, при $p < 0,05$;

\$ – вірогідність відносно щурів зрілого віку відповідної статі, при $p < 0,05$;

& – вірогідність відносно щурів-самців відповідного віку, при $p < 0,05$.

У самиць ювенільного віку рівень кортикостерону вірогідно вищий відносно самців, а ДГЕА-С, навпаки, вірогідно нижчий відносно самців та самок молодого та передстаречого віку. Відношення кортикостерон/ДГЕА-С у них дорівнювало 1,64, що може свідчити про превалювання процесів розпаду. У самців молодого віку вірогідно знизився рівень гормонів відносно ювенільної групи, а показник кортикостерон/ДГЕА-С був вірогідно найнижчим серед усіх вікових груп. Такі результати можуть вказувати на те, що в молодому віці в самців анаболічні процеси досягають піку відносно інших вікових груп. Рівень гормонів у самиць молодого віку був вірогідно вищим відносно самців. Рівень кортикостерону в самиць цієї вікової групи був вірогідно нижчим відносно самиць ювенільного віку, а ДГЕА-С – найвищим серед усіх груп самок. За коефіцієнтом відношення гормонів в сироватці крові превалювала секреція ДГЕА-С над кортикостероном. У зрілому віці в щурів-самців рівень гормонів вірогідно нижчий відносно двох попередніх груп. При доволі низьких значеннях рівня гормонів відношення кортикостерон/ДГЕА-С найвище серед усіх груп щурів, що свідчить про превалювання кортикостерону в 1,7 разу. У самиць зрілого віку вірогідно найнижчий рівень кортикостерону та ДГЕА-С серед усіх вікових груп самиць. При такому перерозподілі синтезу гормонів їх співвідношення вище відносно самиць молодого та передстаречого віку. Спостерігали вірогідне підвищення гормонів та зниження їх співвідношення в самців передстаречого віку порівняно з групами молодого та зрілого віку. Схожа картина в самиць передстаречого віку. Рівень гормонів вірогідно вищий відносно самиць ювенільного та зрілого віку, а також відносно самців.

Такі дані вказують на наявність циклічності в активності синтезу стероїдних гормонів у щурів різного віку та статі. У самців з ювенільного до зрілого віку вірогідно знижується синтез кортикостерону та ДГЕА-С, а в передстаречому віці знов активується синтез цих гормонів. Такі самі зміни відбуваються й у самиць із синтезом кортикостерону, а ось рівень ДГЕА-С змінюється хвилеподібно з найвищим піком у молодому віці. Активний синтез дегідроепіандростерон-сульфату в цьому віці може бути пов'язаний з репродуктивним періодом та необхідністю підвищеного синтезу естрогенів у самиць. Можливо, такі зміни пов'язані з перерозподілом у синтезі холестеролу, напевно пригнічується ланка синтезу стероїдних гормонів. Ще однією причиною може бути підвищення з віком рівня внутріклітинного холестерину, що призводить до зниження синтезу холестеролу та, як наслідок, зниження синтезу стероїдних гормонів [2, 12]. Перерозподіл між анаболічними та катаболічними процесами у самців та самок має схожу циклічність. В трьох вікових групах самців та самок

превалюють анаболічні процеси в організмі щурів. Катаболічні процеси превалювали у самців в зрілому віці. Тобто у самців-щурів зниження рівня адаптаційних реакцій, погіршення метаболічних процесів, зниження репродуктивних функцій припадає на зрілий вік репродуктивного періоду. У ювенільному віці в самиць-щурів вірогідно вищий рівень кортикостерону та відношення кортикостерон/ДГЕА-С серед усіх груп щурів. Такий перерозподіл синтезу гормонів може вказувати на анаболічну дію кортикостерону, який стимулює синтез соматотропіну – гормону росту, підвищує синтез глікогену та нуклеїнових кислот, а також підтримує рівень K^+ та Na^+ . Ці процеси є необхідними для розвитку організму в період статевого дозрівання в ювенільному віці. Можливо, за рахунок підвищення рівня цАМФ та змін перерозподілу синтезу холестеролу [13, 14] у щурів передстаречого віку підвищується синтез стероїдних гормонів до рівня, близького молодому віку.

Подальші перспективи полягають у дослідженні вікових змін інших гормонів, а також встановлення змін рівня стероїдних гормонів та їх взаємозв'язків в умовах стресу.

ВИСНОВКИ

1. Встановлено, що в щурів-самців ювенільного віку був вірогідно вищий рівень кортикостерону серед самців. Нижче у 2,5 та 6 разів був рівень кортикостерону в молодих та зрілих щурів відповідно, а в передстаречому віці нижче в 2,2 разу порівняно із самцями ювенільного віку. Схожа картина спостерігалася серед різних груп самиць. Вірогідно вищий рівень кортикостерону був у самиць ювенільного віку – $322,6 \pm 18,9$ нмоль/л.
2. Вірогідно вищий рівень ДГЕА-С спостерігався у самців ювенільного віку, а нижчий – у самців зрілого віку. У самиць молодого віку вірогідно вищий рівень ДГЕА-С серед всіх груп щурів – $450,58 \pm 14,69$ нмоль/л, а найнижчий рівень секреції гормону властивий щурам зрілого віку.
3. Встановлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між змінами рівня кортикостерону та ДГЕА-С ($r = 0,81$; $p < 0,05$) у самців-щурів. У самиць кореляція була помірно позитивною ($r = 0,48$; $p < 0,05$). Відношення кортикостерон/ДГЕА-С перевищувало одиницю в самців у зрілому віці, а в самок в ювенільному віці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Doggui R. Immunoanalytical characteristics of corticosterone Caractéristiques immuno-analytiques de la corticostérone. *Immuno-analyse and Biologie Spécialisée*. 2012. Vol. 27, № 5. P. 292-294.
2. Гончаров Н. П. Дегидроэпиандростерон: биосинтез, метаболизм, биологическое действие и клиническое применение (аналитический обзор). *Андрология и генитальная хирургия*. 2015. № 16(1). С. 13-22.
3. Guadalupe-Grau A., Carnicero J. A., Losa-Reyna J. et all. Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. Vol.18, № 3. P. 234-239.
4. Никифорова О. А., Ляшенко В. П. Динаміка рівня кортизолу у сироватці крові щурів за умов ендо- та екзогенної гіперхолестеринемії. *Вісник Дніпропетровського університету*. 2004. № 12 (1). С. 115-118.
5. Попова Л. Д. Вміст кортикостерону та андренокортикотропного гормону у плазмі крові щурів із домінантним та субмісивним типами поведінки. *Вісник проблем біології і медицини*. 2012. № 3(1). С. 95-98.
6. Wiebke Arlt. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 18, № 3. P. 363-380.
7. Low Serum DHEA-S Predicts Increased Fracture Risk in Older Men: The MrOS Sweden Study / Ohlsson C. et all. *Journal of Bone Miner Research*. 2017. Vol. 32, № 8. P. 1607-1614.

8. Sánchez-Guijo A., Neunzig J., Gerber A., Oji V. Role of steroid sulfatase in steroid homeostasis and characterization of the sulfated steroid pathway: Evidence from steroid sulfatase deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016. № 437. P. 142-153.
9. Kamin H. S., Kertes D. A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*. 2017. № 89. P. 69-85.
10. Walking training and cortisol to DHEA-S ratio in postmenopause: An intervention study / Di Blasio A. et all. *Women Health*. 2017. № 1. P. 1-16.
11. Jina R. O., Masona S., Mellon S.H. Cortisol/DHEA ratio and hippocampal volume: A pilot study in major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. № 72. P. 139-146.
12. Dehydroepiandrosterone alters vitamin E status and prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats / Miyazaki H. et all. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016. Vol. 58, № 3. P. 223-231.
13. Beishuizen A., Groeneveld A. B. J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its Sulfate (DHEAS) in Critical Illness. *Intensive Care Medicine*. 2003. № 1. P. 891-900.
14. Nawata H., Yanase T., Goto K. et all. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S. *Steroids*. 2008. № 73 (2). P. 209-215.

REFERENCES

1. Doggui R. Immunoanalytical characteristics of corticosterone Caractéristiques immuno-analytiques de la corticostérone. *Immuno-analyse and Biologie Spécialisée*. 2012. Vol. 27, № 5. P. 292-294.
2. Goncharov N.P. Degidrojepiandrosteron: biosinteza, metabolizam, biologičeskoe deĭstvie i kliničeskoe primenenie (analitičeskii obzor). *Andrologija i genital'naja hirurgija*. 2015. № 16(1). S. 13-22.
3. Guadalupe-Grau A., Carnicero J.A., Losa-Reyna J. et all. Endocrinology of Aging From a Muscle Function Point of View: Results From the Toledo Study for Healthy Aging. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2017. Vol. 18, № 3. P. 234-239.
4. Nikiforova O. A., Ljashenko V. P. Dinamika rivnja kortizolu u sirovatci krvi shhuriv za umov endo- ta ekzogennoi giperholesterinemij. *Visnik Dnipropetrovs'kogo universitetu*. 2004. № 12 (1). S. 115-118.
5. Popova L. D. Vmist kortikosteronu ta andrenokortikotropnogo gormonu u plazmi krvi shhuriv iz dominantnim ta submisivnim tipami povedinki. *Visnik problem biologiyi i medicini*. 2012. № 3(1). S. 95-98.
6. Wiebke Arlt. Dehydroepiandrosterone and ageing. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. Vol. 18, № 3. P. 363-380.
7. Low Serum DHEA-S Predicts Increased Fracture Risk in Older Men: The MrOS Sweden Study / Ohlsson C. et all. *Journal of Bone Miner Research*. 2017. Vol. 32, № 8. P. 1607-1614.
8. Sánchez-Guijo A., Neunzig J., Gerber A., Oji V. Role of steroid sulfatase in steroid homeostasis and characterization of the sulfated steroid pathway: Evidence from steroid sulfatase deficiency. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016. № 437. P. 142-153.
9. Kamin H. S., Kertes D. A. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Hormones and Behavior*. 2017. № 89. P. 69-85.
10. Walking training and cortisol to DHEA-S ratio in postmenopause: An intervention study / Di Blasio A. et all. *Women Health*. 2017. № 1. P. 1-16.
11. Jina R. O., Masona S., Mellon S. H. Cortisol/DHEA ratio and hippocampal volume: A pilot study in major depression and healthy controls. *Psychoneuroendocrinology*. 2016. № 72. P. 139-146.
12. Dehydroepiandrosterone alters vitamin E status and prevents lipid peroxidation in vitamin E-deficient rats / Miyazaki H. et all. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2016. Vol. 58, № 3. P. 223-231.
13. Beishuizen A., Groeneveld A. B. J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) and its Sulfate (DHEAS) in Critical Illness. *Intensive Care Medicine*. 2003. № 1. P. 891-900.
14. Mechanism of action of anti-aging DHEA-S and the replacement of DHEA-S / Nawata H. et all. *Steroids*. 2008. № 73 (2). P. 209-215.