

УДК 618.1/3-02:[577.17:159.944.4]
DOI <http://doi.org/10.30978/CEES-2024-3-23>

Зниження рівня дегідроепіандростерону як показник стрес-асоційованих розладів репродуктивного здоров'я. Огляд літератури



Л. М. Семенюк¹, Т. Ю. Юзвенко¹,
Є. С. Козачук¹ О. С. Загородня²

¹ Український науково-практичний центр ендокринної хірургії,
трансплантації ендокринних органів і тканин
Міністерства охорони здоров'я України, Київ

² Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ

Проблема формування змін репродуктивного стереодогенезу в жінок фертильного віку зумовлена як порушеннями циклічності оваріально-менструального циклу, так і їхніми наслідками (непліддя, невиношування та недоношування вагітності, ранні гестаційні втрати, незадовільні результати екстракорпорального запліднення, недостатність оваріального резерву, ранні вияви стероїдної недостатності в організмі молодих жінок (від зниження лібідо та ознак сексуальної дисфункції до порушення мінеральної щільності кісток, серцево-судинних захворювань і соматичних захворювань, притаманних менопаузальному періоду).

Війна в Україні підсилила демографічну кризу, а міграція осіб юного і молодого віку призвела до розуміння стратегічної значущості відтворення населення для країни.

Варте особливої уваги покоління, народжене на тлі стресу внаслідок воєнних дій, внутрішньоутробний розвиток якого відбувався в умовах порушеного перинатального психічного здоров'я матері. За оцінками Фонду народонаселення ООН, в Україні в лютому 2022 р. близько 265 тис. жінок були вагітними. Як зазначено в цьому документі, за прогнозами 80 тис. жінок народять протягом наступних 3 років. Занепокоєння викликає майбутній нервово-психічний розвиток новонароджених дітей [1].

Вибухи, поранення, вплив токсичного середовища із забруднювачами, радіацією, вихлопними та отруйними газами, забруднення водою і продуктів харчування стали проблемою для всіх регіонів України. Ці чинники є невід'ємною складовою в генезі порушення репродуктивного здоров'я [2]. За зазначених умов підвищується рівень стресу в організмі людини, що спричинює збільшення вмісту кортизолу. Через гіперкортизолемію у вагітних відбуваються зміни багатьох метаболічних процесів в їхніх майбутніх дітей із віддаленими наслідками для нервового та статевого розвитку [3]. Вплив внутрішньоутробного стресу є предиктором зменшення довжини теломер у дорослої людини. Деякі метаболічні наслідки внутрішньоутробного обмеження росту можна зменшити, забезпечивши раннє відповідне наздоганяюче зростання, уникаючи при цьому надмірного збільшення маси тіла, якщо не встановлено відносного гіперкортицизму [4].

Якщо про стрес і кортизол відомо багато, то про стрес і рівень дегідроепіандростерону (ДГЕА) ми знаємо недостатньо. Дегідроепіандростерон є кінцевим продуктом гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі. Його вплив як на настання вагітності, так і на перинатальні наслідки, мало досліджено попри численні публікації.

Семенюк Людмила Миколаївна, д. мед. н., проф., зав. відділу репродуктивної медицини та хірургії. E-mail: semeniukliudmyla1@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7354-7061>;
Юзвенко Тетяна Юріївна, д. мед. н., проф., заст. директора з наукових питань. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4229-2075>; Козачук Єлизавета Сергіївна, к. мед. н., доцент, вчений секретар. E-mail: kozachukyelyzaveta@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2453-2496>; Загородня Олександра Сергіївна, д. мед. н., проф. кафедри акушерства та гінекології №1. E-mail: gyner2007@gmail.com. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0424-8380>

Мета роботи — визначити можливості дотримання ДГЕА у жінок для подолання наслідків стрес-асоційованих розладів репродуктивного здоров'я.

Для пошуку джерел літератури використовували бази даних Google Scholar, Cochrane Library, PubMed. Аналізували публікації, які в назві, резюме та ключових словах містили слова/словосполучення українською та англійською мовами: «дегідроепіандростерон» (dehydroepiandrosterone), «ДГЕА» (DHEA), стрес (stress), «кортизол» (cortisol), «вагітність» (pregnancy), «дегідроепіандростерон, ДГЕА, стрес, кортизол, вагітність» (dehydroepiandrosterone, DHEA, stress, cortisol, pregnancy). У базі даних PubMed знайдено 791 джерело (1970—2024), у Cochrane Library — 122 джерела (1998—2024), у Google Scholar — 31 300 (1974—2024). Для огляду літератури проаналізовано джерела за останніх 20 років (2004—2024).

РЕЗУЛЬТАТИ

Дегідроепіандростерон вважають попередником статевих гормонів (тестостерону, естрогену, прогестерону), але він також виробляється у великій кількості як модератор реакції на стрес [5]. Дослідники з проблеми впливу ДГЕА на організм людини зазначають, що при рівні ДГЕА, що перевищує такий кортизолу, стресостійкість підвищується, а жінки мають менше негативних наслідків від чинників стресу, ніж особи з меншою величиною співвідношення ДГЕА/кортизол. Аналогічних висновків дійшли дослідники менструальної функції в підлітків [6].

При аналізі джерел літератури щодо значення рівня ДГЕА для оваріального резерву виявлено багато повідомлень про дослідження, присвячені поліпшенню наслідків екстракорпорального запліднення в жінок із низьким фолікулярним резервом. Саме роботам науковців-репродуктологів ми завдячуємо інформації про позитивну роль проандро-генних стероїдів у поліпшенні фертильності на тлі використання андрогенів у методиках стимуляції овуляції [7]. Автори зазначають, що рівень стресу при використанні добавок дегідроепіандростерону значно нижчий, ніж в осіб, які не використовують такої терапії [8—10].

Аналізуючи стан сучасної літератури про вплив рівня андрогенів на репродуктивне здоров'я жінок фертильного віку і підлітків, ми відзначили зростання інтересу науковців до цієї проблеми. За даними авторів, низький рівень ДГЕА і тестостерону часто супроводжується порушеннями менструального

циклу, ранніми гравідарними втратами та сексуальною дисфункцією [11—14]. Можливо, це пов'язане з підвищенням рівня стресу відповідно до збільшення вмісту кортизолу в організмі [15]. З огляду на особливості продукції зазначених сполук в організмі можна виявити спільні етапи в синтезі як кортизолу, так і ДГЕА. Дослідники зазначають, що стероїдогенез кортизолу та ДГЕА розпочинається з транспортування холестерину до мітохондрій під дією стероїдогенного гострого регуляторного білка (StAR). Потім фермент розщеплення бічного ланцюга цитохрому P450 (CYP11A1) перетворює холестерин на прегненолон. Фермент P450c17/CYP17 (виявлений як у fasciculata, так і в сітчастій зоні) каталізує перетворення прегненолону на 17 α -гідроксипрегненолон. Синтез ДГЕА завершується розщепленням зв'язку C17–C20 17 α -гідроксипрегненолону [3]. Надалі дегідроепіандростерон та кортизол впливають на геномні та негеномні процеси [16]. Такі негеномні ефекти реалізуються шляхом зв'язування з мембранними рецепторами. Дегідроепіандростерон і кортизол модулюють багато пресинаптичних та постсинаптичних нейромедіаторних рецепторів, залучених у процеси психопатології (γ -аміномасляна кислота, серотонін, глутамат, ацетилхолін та дофамін). Рівні ДГЕА та кортизолу порушуються під час розладів настрою та тривоги [17]. Антагоністична дія між цими сполуками виявляється у тому, що ДГЕА виконує низку антиглюкокортикоїдних функцій, зокрема компенсує нейротоксичні ефекти глюकोкортикоїдів (ГК) на нейрони гіпокампа [18], що зменшує індуковані кортизолом порушення пам'яті, а також усуває імуносупресивні ефекти тривалого впливу кортизолу.

Місцевий метаболізм обох зазначених сполук є ферментзалежним процесом. Глюкокортикоїди переважно контролюються ферментами 11 β -гідроксистероїддегідрогеназами типу 1 та 2 (11 β -HSD2). 11 β -HSD2 окиснює фізіологічні ГК. Дослідники зазначають, що ДГЕА підвищує активність 11 β -HSD2 у периферійній тканині [19]. Ця взаємодія між функціями ГК і ДГЕА може бути важливою, оскільки 11 β -HSD2 у великій кількості експресується як у центральній нервовій системі плода, так і в плаценті, де він відіграє провідну роль у регулюванні впливу материнського кортизолу на плід [20]. Науковці дійшли висновку, що вплив кортизолу на розвиток плода частково залежить від рівня ДГЕА [21].

Оскільки корекція зниженого рівня андрогенів при вагітності, яка вже настала, малоефективна для подолання його шкідливого впливу на майбутнє здоров'я

потомства, увагу дослідників привертають стани, які найчастіше супроводжують андрогенову недостатність у жінок. Окрім порушення частоти й тривалості менструального циклу та безпліддя, вивчають проблему жіночої сексуальної дисфункції, клінічним маркером якої є вагінальна атрофія [22]. J. Wang та співавт. (2021) [23] виявили, що при вагінальній атрофії відбувається втрата лактобактерій, еластичності та зниження лубрикації епітелію піхви. Автори зазначають, що добавки з ДГЕА є перспективним для її лікування. F. Labrie та співавт. (2009) [24] зазначають, що трансформація DHEA в андрогени та/або естрогени локально в клітинах трьох шарів піхви (епітелій, власна пластинка та м'язова оболонка) матиме більший вплив, зокрема на статеву функцію, ніж лише вплив на поверхневі епітеліальні клітини естрогенів.

Щодо використання препаратів із ДГЕА для поліпшення настання і виношування вагітності в природному циклі повідомлень мало. Автори, які застосовували препарати рослинної дії для корекції недостатності андрогенів у жінок під час прегравідарної підготовки, зазначають, що попри тривалий час використання такої терапії, рівні проандрогенних стероїдів не досягли показників здорових жінок [25, 26]. Тому автори зробили висновок про необхідність застосування препаратів, що містять ДГЕА, при біохімічно верифікованому андрогенному дефіциті.

ВИСНОВКИ

На підставі отриманих даних ми вважаємо перспективним використання ДГЕА на прегравідарному етапі в жінок із гіпоандрогенізмом, жіночою сексуальною дисфункцією, стрес-асоційованими розладами менструального циклу, функціонально підвищеним рівнем кортизолу.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження — Л. М. Семенюк, Т. Ю. Юзвенко; збір та опрацювання матеріалу — Л. М. Семенюк; написання тексту — Л. М. Семенюк, О. С. Загородня; редагування статті — Є. С. Козачук.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rodríguez-Muñoz MF, Chrzan-Dętkoś M, Uka A, García-López HS, Krupelnyska L, Morozova-Larina O, Vavilova A, Molotokas A, Murawska N, Le HN. The impact of the war in Ukraine on the perinatal period: Perinatal mental health for refugee women (pmh-rw) protocol. *Front Psychol*. 2023 Mar 13;14:1152478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1152478. PMID: 36993880; PMCID: PMC10042139.
- Reznikov O, Sachynska O, Faliush O, Lymaryeva A, Perchuk I. Endocrine disruptors — prenatal factors of reproductive health disorders. *Endokrynologia*. 2023;28(1):21-35. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2023.28-1.21>. Ukrainian.
- Bailey NA, Davis EP, Sandman CA, Glynn LM. DHEA: a neglected biological signal that may affect fetal and child development. *J Child Psychol Psychiatr*. 2024;65:1145-55. doi: 10.1111/jcpp.13952.
- Valsamakis G, Chrousos G, Mastorakos G. Stress, female reproduction and pregnancy. *Psychoneuroendocrinology*. 2019;100:48-57. doi: 10.1016/j.psyneuen.2018.09.031.
- Lennartsson AK, Kushnir MM, Bergquist J, Jonsdottir IH. DHEA and DHEA-s response to acute psychosocial stress in healthy men and women. *Biol Psychol*. 2012;90(2):143-9. doi: 10.1016/j.biopsycho.2012.03.003.
- Manurung EF. The relationship of stress level with menstrual cycle disorders in SMK Health Nafsiyah Stabat Year 2022. *Science Midwifery*. 2022;10(3):2377-84. doi: 10.35335/midwifery.v10i3.673.
- Yeung TW, Chai J, Li RH, Lee VC, Ho PC, Ng EH. A randomized, controlled, pilot trial on the effect of dehydroepiandrosterone on ovarian response markers, ovarian response, and in vitro fertilization outcomes in poor responders. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):108-115.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.044. Epub 2014 May 3. PMID: 24796766.
- Kiani Z, Simbar M, Hajian S, et al. The prevalence of anxiety symptoms in infertile women: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Res Pract*. 2020 Apr 15;6:7. doi: 10.1186/s40738-020-00076-1.
- Petrowski K, Schmalbach I, Strunk A, et al. Cortisol reactivity in social anxiety disorder: a highly standardized and controlled study. *Psychoneuroendocrinology*. 2021;123:104913. doi: 10.1016/j.psyneuen.2020.104913.
- Yu TCZ. Correlation analysis of plasma cortisol levels with fertility stress and pregnancy outcome in patients with IVF/ICSI. *Chin J Reprod Contracep*. 2022;42(1):30-5. doi: 10.3760/cma.j.cn101441-20200623-00354.
- Shifren JL. The role of androgens in female sexual dysfunction. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(suppl. 4):S19-24. PMID: 15065634.
- Schliep KC, Mumford SL, Vladutiu CJ, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. *Epidemiology*. 2015 Mar;26(2):177-84. doi: 10.1097/EDE.0000000000000238.
- Prokai D, Berga SL. Neuroprotection via reduction in stress: altered menstrual patterns as a marker for stress and implications for long-term neurologic health in women. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 20;17(12):2147. doi: 10.3390/ijms17122147.
- Monteleone P, Scognamiglio P, Monteleone AM, Perillo D, Maj M. Cortisol awakening response in patients with anorexia nervosa or bulimia nervosa: relationships to sensitivity to reward and sensitivity to punishment. *Psychol Med*. 2014;44(12):2653-60. doi: 10.1017/S0033291714000270.
- Gleicher N, Seier K, Kushnir VA, et al. Associations between peripheral androgens and cortisol in infertile women. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;158:82-9. doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.01.004.
- Mannic T, Mouffok M, Python M, Yoshida T, Maturana AD, Vuilleumier N, Rossier MF. DHEA prevents mineralo- and glucocorticoid receptor-induced chronotropic and hypertrophic actions in isolated rat cardiomyocytes. *Endocrinology*. 2013 Mar;154(3):1271-81. doi: 10.1210/en.2012-1784.

17. Apter-Levy Y, Zagoory-Sharon O, Feldman R. Chronic depression alters mothers' DHEA and DEHA-to-Cortisol ratio: implications for maternal behavior and child outcomes. *Front Psychiatry*. 2020 Jul 22;11:728. doi: 10.3389/fpsy.2020.00728.
18. Kamin HS, Kertes DA. Cortisol and DHEA in development and psychopathology. *Horm Behav*. 2017 Mar;89:69-85. doi: 10.1016/j.yhbeh.2016.11.018.
19. Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 β -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev*. 2013 Jul;93(3):1139-206. doi: 10.1152/physrev.00020.2012.
20. Chen FR, Raine A, Granger DA. Tactics for modeling multiple salivary analyte data in relation to behavior problems: Additive, ratio, and interaction effects. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Jan;51:188-200. doi: 10.1016/j.psyneuen.2014.09.027.
21. Giorgetti A, Bonasoni MP, Lacchè E, Comitini G, Migliavacca C, Ferretti A, Galeone C, Polese A, Stridi G, Monari F, Melis B, Pelotti S. Biochemical analysis of catecholamine and cortisol for the evaluation of the fetal distress in third trimester stillbirths. *Int J Legal Med*. 2024 Jul 30. doi: 10.1007/s00414-024-03303-2. Epub ahead of print. PMID: 39080033.
22. Zheng J, Islam RM, Bell RJ, Skiba MA, Davis SR. Prevalence of low sexual desire with associated distress across the adult life span: An Australian cross-sectional study. *J Sex Med*. 2020 Oct;17(10):1885-95. doi: 10.1016/j.jsxm.2020.07.007.
23. Wang J, Wang L. The therapeutic effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on vulvovaginal atrophy. *Pharmacol Res*. 2021 Apr;166:105509. doi: 10.1016/j.phrs.2021.105509.
24. Labrie F, Archer D, Bouchard C, Fortier M, Cusan L, Gomez JL, Girard G, Baron M, Ayotte N, Moreau M, Dubé R, Côté I, Labrie C, Lavoie L, Berger L, Gilbert L, Martel C, Balser J. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009 Sep-Oct;16(5):923-31. doi: 10.1097/gme.0b013e31819e85c6. PMID: 19424093.
25. Чернуха ЛС. Гіпоандрогенізм та репродуктивна функція — проблемно-орієнтований підхід до планування вагітності. *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. 2023;3(83):51-62. doi: 10.30978/CEES-2023-3-51.
26. Semeniuk L, Pankiv V, Chernukha L, Yuzvenko T. Adolescent menstrual dysfunction as a marker of future disorders of women's sexual and reproductive health. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2023;19(2):131-6. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1258>.

РЕЗЮМЕ

Проблема формування змін репродуктивного стереодогенезу в жінок фертильного віку зумовлена як порушеннями циклічності оваріально-менструального циклу, так і їхніми наслідками (непліддя, невиношування та недоношування вагітності, зниження лібідо, ознаки сексуальної дисфункції тощо). Війна в Україні підсилила демографічну кризу, що зумовлює стратегічну значущість репродукції для країни. В умовах воєнного стану підвищується рівень стресу

в організмі людини, у відповідь на який відбувається зростання рівня кортизолу. Взаємозв'язок між стресом та збільшенням вмісту кортизолу та його вплив на репродуктивну функцію жінок вивчено достатньо. Триває дослідження взаємозв'язку між стресом, гіперкортизолемією, змінами рівня дегідроепіандростерону (ДГЕА) як попередника стероїдогенезу та репродуктивної функції жінок.

Дегідроепіандростерон вважають попередником статевих гормонів (тестостерону, естрогену, прогестерону), але він також виробляється у великій кількості як модератор реакції на стрес. Дослідники з проблеми впливу ДГЕА на організм людини зазначають, що при рівні ДГЕА, що перевищує такий кортизолу, стресостійкість підвищується, а жінки мають менше негативних наслідків від чинників стресу, ніж особи з меншою величиною співвідношення ДГЕА/кортизол. Аналогічних висновків дійшли дослідники менструальної функції в підлітків. При аналізі джерел літератури щодо значення рівня ДГЕА для оваріального резерву виявлено багато повідомлень про дослідження, присвячені поліпшенню наслідків екстракорпорального запліднення в жінок із низьким фолікулярним резервом. Саме роботам науковців-репродуктологів ми завдячуємо інформації про позитивну роль проандрогенних стероїдів у поліпшенні фертильності на тлі використання андрогенів у методиках стимуляції овуляції. З огляду на виявлені дані, ми вважаємо перспективним використання ДГЕА на прегравідарному етапі в жінок із гіпоандрогенізмом, стрес-асоційованими розладами менструального циклу, функціонально підвищеним рівнем кортизолу.

Ключові слова: дегідроепіандростерон, стрес, кортизол, вагітність, репродуктивна функція.

ABSTRACT

Reduction in the level of dehydroepiandrosterone as an indicator of stress-associated reproductive health disorders. Review

**L. M. Semenyuk¹, T. Y. Yuzvenko¹,
Y. S. Kozachuk¹, O. S. Zahorodnya²**

¹ Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery, Transplantation of Endocrine Organs and Tissues of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

² Bogomolets National Medical University, Kyiv

The issue of changes in reproductive steroidogenesis in women of childbearing age arises from disruptions in the ovarian-menstrual cycle and their

consequences (e.g., infertility, miscarriage, premature delivery, decreased libido, and signs of sexual dysfunction). The war in Ukraine has exacerbated the existing demographic crisis, highlighting the strategic importance of reproduction for the country. Under the conditions of martial law, the stress level in the human body increases, leading to an increase in cortisol levels. The relationship between stress and increased cortisol levels and women's reproductive function has been sufficiently studied. However, the problem of the correlation between stress, hypercortisolemia, and changes in the level of dehydroepiandrosterone (DHEA), as a precursor of steroidogenesis, and the reproductive function of women remains under active investigation. DHEA is considered a precursor to the production of sex hormones (testosterone, estrogen, progesterone), but it is also produced in greater amounts as a moderator of the stress response. Researchers studying the effects of DHEA on the human body note that the ratio of DHEA to cortisol has been associated with increased stress

resistance: with DHEA levels higher than cortisol levels, stress resistance increases, and women experience fewer negative consequences from the same stressors compared to individuals with a lower DHEA/cortisol ratio. Researchers of menstrual function in teenagers have reached similar conclusions. When reviewing recent papers on the value of DHEA levels for ovarian reserve, we found numerous studies reporting improvements in IVF outcomes in women with low follicular reserves. It is to the works of reproductive scientists that we owe information about the positive role of pro-androgenic steroids in improving fertility, especially in the context of using androgens in ovulation stimulation protocols. Taking into account all of the above, we consider the use of DHEA in the pre-gravid stage to be promising for women with hypoandrogenism, stress-related menstrual disorders, and functionally increased cortisol levels.

Keywords: dehydroepiandrosterone, stress, cortisol, pregnancy, reproductive function.

Дата надходження до редакції 03.07.2024 р.

Дата рецензування 02.08.2024 р.

Дата підписання статті до друку 14.08.2024 р.