

**Н.В. Селедцова, Н.А. Хонина, Н.М. Пасман, Е.Р. Черных**

## **РОЛЬ ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНА В РЕГУЛЯЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ**

ГУ НИИ клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск

Настоящий обзор посвящен анализу иммуnoreгуляторной активности гормона коры надпочечников — дегидроэпиандростерона (ДГЭА). В нем суммированы данные последних лет о влиянии ДГЭА на функции различных типов иммунокомпетентных клеток (НК, Т-и В-лимфоцитов, дендритных клеток). Наряду с обсуждением некоторых механизмов иммуnoreгуляторной активности ДГЭА в обзоре представлены данные об ассоциации различных иммунопатологических состояний с изменением концентрации данного гормона. Кроме того, обсуждаются некоторые клинические аспекты его иммуномодулирующего действия и возможность практического применения при иммунопатологических состояниях. В заключение авторы рассматривают перспективность исследований роли ДГЭА в развитии иммунных нарушений при патологии беременности.

**Ключевые слова:** дегидроэпиандростерон, НК-клетки, цитокины, дендритные клетки

### **Введение**

Дегидроэпиандростерон (ДГЭА) является стероидным гормоном, который продуцируется, главным образом, сетчатой зоной коркового вещества надпочечников. В периферической крови данный гормон присутствует преимущественно в сульфатированной форме (ДГЭАС). Основное физиологическое действие ДГЭА связано с регуляцией различных звеньев репродуктивной системы. Так, в эмбриональном периоде ДГЭА является фактором половой дифференцировки, а после наступления половой зрелости участвует в регуляции биосинтеза макромолекул в семенниках и матке. Помимо этого, ДГЭА обладает широким спектром общеметаболического действия — ускоряет рост костей и окостенение эпифизарных хрящей, оказывает гипоcholesterинемический эффект [2, 3, 4].

Повышенная продукция андрогена является основной причиной вирилизации женского организма, препятствует развитию вторичных женских половых признаков и способствует маскулинизации. У таких женщин отмечаются недоразвитие матки, молочных желез, гирсутизм. После окончания пубертатного периода гиперандрогенизация приводит к подавлению роста фолликулов и образования желтых тел, в результате чего наступают расстройства менструального цикла и бесплодие.

Показанием к определению уровня ДГЭАС служат в первую очередь нарушения в репродук-

тивной сфере — бесплодие, привычная потеря беременности [1, 2]. Использование ДГЭА в терапевтических целях проводится при гипоплазии коры надпочечников [22]. Учитывая метаболический эффект ДГЭА, предприняты попытки к применению данного гормона в лечении остеопороза у лиц пожилого возраста [20, 32].

В последние годы появились сообщения, позволяющие считать, что роль ДГЭА и возможности его применения гораздо шире. Аргументами в пользу такого предположения послужили данные об изменении концентрации изучаемого гормона при различных иммунопатологических состояниях и наличии у гормона иммуnoreгулирующей активности. Так, уменьшение уровня ДГЭАС в крови было обнаружено у пациентов с ревматоидным артритом (РА) [16], системной красной волчанкой (СКВ) [24], сепсисом [10], травмой [15] и ВИЧ-инфекцией [13]. Имеются данные о сопряженности недостаточной продукции ДГЭА с увеличением частоты возникновения болезни Альцгеймера [33], сосудистой деменции [45], диабета [25].

Поскольку все вышеперечисленные патологии относятся к разряду иммунопатологических процессов, можно полагать, что активность гормона тесно ассоциирована с особенностями функционирования иммунной системы. Действительно, проведенные за последнее десятилетие исследования позволили выявить и оха-

рактизовать влияние ДГЭА (ДГЭАС) на различные звенья иммунной системы. Настоящий обзор посвящен анализу иммунорегуляторной активности ДГЭА. В нем суммированы данные об эффектах ДГЭА на различные типы иммунокомпетентных клеток *in vitro* и *in vivo*, а также предпринята попытка обсудить некоторые аспекты иммунорегуляторной активности гормона в норме и при патологии.

#### **Влияние ДГЭА на естественные киллерные клетки**

К настоящему времени в литературе накоплено достаточно большое количество фактов о стимулирующем действии ДГЭА на натуральные киллерные клетки (НК-клетки). Так, добавление ДГЭА к НК-клеткам приводит к увеличению их цитотоксической активности [11]. Усиления цитотоксической функции НК-клеток можно достигнуть при пероральном употреблении ДГЭА (50 мг/день), что было показано в группе женщин с изначально сниженной активностью киллерных клеток [40]. Аналогичные результаты получены на мышах в модели хронического стресса. Добавление ДГЭА в корм животным приводило к восстановлению цитотоксической функции НК-клеток [27]. Интересные данные получены Solerte с соавторами, которые продемонстрировали, что цитотоксическая функция НК-клеток в культурах с ДГЭА прямо коррелировала с уровнем продукции IGF-I — иммунореактивного инсулиноподобного ростового фактора-1 [23]. Согласно полученным ранее данным, IGF-I обладает стимулирующей активностью на созревание и дифференцировку иммунокомпетентных клеток (ИКК) [46]. В этой связи можно полагать, что эффект ДГЭА на цитотоксическую функцию НК-клеток может быть обусловлен стимуляцией продукции IGF-I.

Наряду с активацией естественных киллерных клеток ДГЭА также обладает стимулирующим эффектом на лимфокинактированные киллеры. Возможно, что в данном случае эффект ДГЭА опосредуется через усиление продукции IGF-I и IL-2, способных индуцировать цитотоксическую активность естественных киллеров [23]. Не исключено и прямое влияние ДГЭА на усиление синтеза цитолитических ферментов киллерными клетками. Так, показано, что взаимодействие ДГЭА с НК-клетками приводит к увеличению синтеза перфорина и мобилизации протеолитических гранул [11, 48, 49].

Характерно, что усиливающий эффект гормона проявляется как в отношении цитотоксической, так и секреторной активности НК-клеток. Например, было показано, что добавление ДГЭА к выделенным из периферической крови чело-

века CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>-клеткам приводит к дозозависимому увеличению продукции НК-клетками сосудистого эндотелиального ростового фактора (VEGF). Данный фактор играет важную роль в ангиогенезе, и его дефицит является одной из причин патологии сосудов головного мозга. В частности, снижение продукции VEGF НК-клетками регистрируется при болезни Альцгеймера [18].

Согласно данным литературы, ДГЭА стимулирует продукцию НК-клетками регуляторных цитокинов. Так, Solerte показал, что нарушение функции НК-клеток при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы (болезнь Грейвса и тиреоидит Хашимото) проявляется не только снижением цитотоксической активности, но и угнетением стимулированной IL-2 и IFN- $\beta$  продукции TNF- $\alpha$ . При этом совместное культивирование НК-клеток с ДГЭА восстанавливало цитотоксическую функцию НК-клеток и продукцию ими TNF- $\alpha$  [19].

#### **Роль ДГЭА в регуляции Т- и В-клеточных функций**

При исследовании эффекта ДГЭА на функциональную активность Т-лимфоцитов *in vitro* было показано, что данный гормон усиливает митогенстимулированный пролиферативный ответ Т-клеток как у человека, так и у мыши [27, 41, 52]. Восстановление пролиферативной активности Т-лимфоцитов на фоне иммунной недостаточности (на фоне стресса или алкогольной интоксикации) показано также при ежедневном добавлении ДГЭА в корм животным [8, 27, 30].

Интересные данные о влиянии исследуемого гормона на выраженность антигенспецифического ответа Т-клеток представлены в работе Kim H.R. с соавторами. Мышей иммунизировали высокими дозами эритроцитов барана, индуцируя состояние толерантности к антигенам эритроцитов, что проявлялось подавлением реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). Последующее подкожное введение мышам ДГЭА усиливало продукцию эффекторными лимфоцитами IFN- $\gamma$  и восстанавливало функцию ГЗТ. Кроме того, добавление ДГЭА к спленоцитам толерантных животных восстанавливало антигенспецифический ответ [6].

В литературе обсуждаются различные молекулярные механизмы стимулирующего влияния ДГЭА на Т-клеточный ответ. Так, недавно показано, что митогениндуцированная пролиферация лимфоцитов связана с экспрессией рецепторов к активированной С-киназе 1 (RACK-1). При этом между уровнем ДГЭАС в циркуляции и экспрессией RACK-1 в лейкоцитах выявлена прямая взаимосвязь. Данный эффект воспроизводится и

в экспериментах *in vitro*, когда добавление ДГЭА в культуры клеток приводит к увеличению экспрессии RACK-1 в популяции Т-лимфоцитов и усилению их пролиферации. Таким образом, усиление пролиферации Т-клеток под влиянием ДГЭА может реализоваться через RACK-1-зависимые механизмы активации [8].

Помимо усиления пролиферативной активности Т-клеток, ДГЭА обладает способностью стимулировать цитотоксическую активность CD8 Т-лимфоцитов. Например, показано, что добавление ДГЭА в культуры стимулированных CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов приводит к усилению их цитолитического потенциала по сравнению с контролем [21, 42].

Стимулирующее влияние ДГЭА на В-клетки продемонстрировано в основном на экспериментальных животных. Так, при добавлении ДГЭА в корм мышам отмечено усиление пролиферации В-лимфоцитов [23]. После добавления в рацион NZB/NZW мышей с СКВ-подобным синдромом ДГЭА регистрировалось значительное возрастание уровня сывороточного IgG2a (иммуноглобулина G2a) по сравнению с контрольной группой [28].

#### **Влияние ДГЭА на продукцию Th1/Th2 цитокинов**

Анализ влияния ДГЭА на цитокинпродуцирующую функцию Т-клеток выявил стимулирующий эффект гормона на продукцию IL-2 [17, 21, 35]. Так, при добавлении в пищу мышам ДГЭА или ДГЭАС лимфоциты характеризуются более высокой по сравнению с контрольной группой продукцией IL-2. Причем у животных с глюкокортикоид-индуцированной супрессией применение ДГЭА в качестве пищевой добавки восстанавливало подавленную продукцию IL-2. Аналогичные данные получены при исследовании ДГЭА на продукцию IL-2 в культурах *in vitro* [17].

Эффект ДГЭА на продукцию Т-клетками IL-2 продемонстрирован также у человека [21]. При этом стимулирующее действие ДГЭА идентифицировалось не только по усилению продукции белка, но и экспрессии м РНК IL-2 в CD4<sup>+</sup> Т-клетках. Таким образом, ДНЕА, вероятно, может усиливать транскрипцию гена IL-2. Несомненный интерес представляют полученные недавно данные о наличии на Т-клеточных лимфоидных линиях человека высокоаффинных рецепторов для ДГЭА, и существенном возрастании их экспрессии под воздействием гормона [50]. Таким образом, ДГЭА через рецептор-опосредованные механизмы, подобно другим типам стероидных гормонов, может являться естественным регулятором продукции IL-2.

Помимо усиления продукции IL-2, ДГЭА оказывает аналогичный эффект на продукцию Т-клетками IFN- $\gamma$  [17, 35]. Так, выявлена прямая корреляционная взаимосвязь между продукцией Т-клетками IFN- $\gamma$  и содержанием ДГЭАС в сыворотке крови [12].

Представленные выше данные однозначно свидетельствуют о стимулирующем эффекте ДГЭА на продукцию Th1 цитокинов. Следовательно, данный гормон может оказывать существенное влияние на баланс Th1/Th2 цитокинов, смещая равновесие в сторону доминирования Th1 ответа. Это означает, что при иммунопатологических состояниях с доминированием Th2 ответа ДГЭА способен оказывать благоприятный иммунокорригирующий эффект. Действительно, позитивное влияние ДГЭА, связанное с активацией Th1, показано у экспериментальных животных при туберкулезной инфекции. Так, подкожное введение ДГЭА BALB/с-мышам с легочной формой туберкулезной инфекции сопровождалось положительной клинической динамикой в виде уменьшения количества бактерий в легких и увеличения сроков выживаемости. Причем клинический эффект коррелировал с количеством в легочной ткани клеток, продуцирующих ИЛ-2, ИЛ-1 и TNF- $\alpha$  [9, 44].

Аналогичным образом благоприятный иммуностимулирующий эффект ДГЭА может наблюдаться при иммунной недостаточности, связанной со старением. Известно, что старение организма ассоциировано с ослаблением иммунной реактивности и развитием физиологической иммунодепрессии. Поэтому не удивительно, что с возрастом заболеваемость пневмонией, гриппом, туберкулезом и другими инфекциями, обусловленными нарушением функций иммунокомпетентных клеток, возрастает [34, 36, 51]. Одной из причин дисфункций макрофагов при старении, в частности, снижения продукции TNF- $\alpha$ , является дефект протеинкиназы С [5]. Поскольку аналогичные нарушения в системе альвеолярных макрофагов наблюдаются у мышей при кастрации молодых самцов, можно предположить, что циркулирующие половые гормоны играют важную роль в регуляции экспрессии рецептора протеинкиназы С — RACK-1. Данное предположение подтверждается тем фактом, что процесс старения у человека и животных ассоциируется со снижением сывороточной концентрации ДГЭА. При этом ежедневное добавление в корм крысам ДГЭА (в течение 2-х недель) восстанавливает снижающийся с возрастом уровень RACK-1, а также продукцию макрофагами TNF- $\alpha$  [31]. Имеются также данные, демонстрирующие прямой стимулирующий эффект ДГЭА на продукцию TNF- $\alpha$  Т-лимфоцитами [8].

Поскольку Th1 и Th2 находятся в реципрокных взаимоотношениях, активация Th1 цитокинов под действием ДГЭА должна ассоциироваться с угнетением продукции Th2. Действительно, подавляющее большинство работ свидетельствует о супрессивном влиянии гормона на продукцию Th2-цитокинов. Например, показано, что ДГЭАС обладает способностью ингибировать продукцию IL-6 и IL-10 [35]. Имеются также данные о наличии обратной корреляционной взаимосвязи между уровнем ДГЭАС и концентрацией IL-6 в сыворотке крови [29, 43, 53]. Поэтому снижение сывороточного уровня ДГЭА у лиц пожилого возраста рассматривают как одну из причин усиления продукции иммуносупрессорных цитокинов — IL-4 и IL-5 [53]. С этой точки зрения дефицит ДГЭА может быть причастен к патогенезу заболеваний, ассоциированных с высокой активностью Th2 клеток.

Действительно, исследования гормона при Th2-зависимых патологиях показало снижение его концентрации. Так, уровень ДГЭА у пациентов с атопическим дерматитом был значительно ниже, чем у здоровых доноров соответствующей возрастной группы. При этом добавление ДГЭА в культуры КонА-активированных лимфоцитов приводило к ингибции продукции цитокинов (IL-4 и IL-5), стимулирующих гуморальный иммунный ответ, в том числе синтез иммуноглобулинов IgE [47]. Схожие результаты были получены на мышах в модели атопического дерматита (линия NC/Nga). Введение животным ДГЭА приводило к нормализации повышенного уровня IgE [37]. Полученные результаты позволяют предположить, что ДГЭА может участвовать в регуляции синтеза IgE и, соответственно, представлять интерес в плане его потенциального применения при лечении аллергических заболеваний.

Интересные результаты получены при исследовании влияния ДГЭА на развитие и течение системной красной волчанки (СКВ) у мышей линии NZB/NZW F1. Добавление ДГЭА в рацион животным предотвращало образование аутоантител и значительно увеличивало продолжительность жизни по сравнению с контрольной группой [28]. В другом исследовании на мышах линии NZB/W с летальным гломерулонефритом показано, что парентеральное введение ДГЭА, начатое в 2-месячном возрасте, отодвигает начало заболевания и продлевает выживаемость. У таких животных отмечалось значительное снижение титра анти-ДНК антител и повышенного при манифестации заболевания уровня IL-10 [38].

Действие ДГЭА было также изучено у женщин с активной формой СКВ. Ежедневный прием гор-

мона в дозе 200 мг на протяжении 24 недель приводил к уменьшению выраженности симптомов заболевания и снижению уровня сывороточного IL-10 [14]. Таким образом, в условиях доминирования Th2-ответа эффект ДГЭА сопряжен с подавлением продукции Th2 цитокинов и опосредованного ими гуморального ответа.

#### **Дендритные клетки как потенциальная мишень ДГЭА в регуляции Th1/Th2 баланса**

Механизмы иммунорегуляторной активности ДГЭА, в том числе его влияния на Th1/Th2 баланс, остаются во многом не исследованными. Действие гормона может быть связано с его прямым эффектом на экспрессию m RNA генов цитокинов. С другой стороны, как показали исследования последних лет, важную роль в поляризации Т-хелперных лимфоцитов играют дендритные клетки (ДК). При этом преимущественная активация Th1 или Th2 во многом зависит от типа и степени зрелости ДК. Так, если незрелые миелоидные ДК активируют преимущественно Th2-, то зрелые ДК — Th1-ответ [39]. С этих позиций большой интерес представляет изучение влияния ДГЭА на генерацию и созревание ДК. Единственное исследование подобного рода было проведено Canning с соавт., которые проанализировали эффект ДГЭА на генерацию миелоидных ДК, генерируемых при культивировании моноцитов периферической крови в присутствии GM-CSF и IL-4. Добавление ДГЭА приводило к образованию ДК, характеризующихся более зрелым фенотипом. Это проявлялось в увеличении экспрессии костимуляторных молекул CD80 и снижении экспрессии молекул адгезии CD43 по сравнению с культурами ДК, генерируемыми в отсутствие гормона [39]. Из представленных данных следует, что ДГЭА обладает способностью стимулировать созревание ДК и, следовательно, может направлять дифференцировку нативных Th0 клеток в сторону Th1 типа [14, 39].

#### **Заключение**

Представленные данные о влиянии ДГЭА на функции иммунокомпетентных клеток, опосредованном через взаимодействие со специфическими рецепторами, позволяет с уверенностью утверждать, что данный гормон обладает иммунорегуляторной активностью. Исследования иммуноактивных свойств ДГЭА представляют большой интерес как фундаментального, так и прикладного характера. Характеристика и раскрытие механизмов иммунорегуляторной активности исследуемого гормона является основой для более полного осмысления нейроиммунных взаимодействий. С другой стороны, выявление иммуноактивных свойств ДГЭА позволяет

рассматривать данный гормон как возможную альтернативу в лечении некоторых иммунопатологических заболеваний. Возможность применения ДГЭА обсуждается при atopическом дерматите [47] и СКВ [14], ожогах [7], ВИЧ-инфекции [13]. В акушерской практике использование ДГЭА предлагается для стимуляции созревания шейки матки. Основанием тому служат данные о способности гормона усиливать продукцию IL-8, который необходим для запуска ферментативного процесса, обеспечивающего диссоциацию коллагеновых волокон [26].

Несмотря на значительное число проведенных исследований, многие аспекты иммунорегуляторной активности ДГЭА остаются неизученными. До настоящего времени практически отсутствуют сведения о механизмах влияния гормона на дифференцировку и созревание дендритных клеток, регуляторную активность макрофагов, функции регуляторных клеток с супрессорной активностью. Между тем, указанные типы иммунокомпетентных клеток играют исключительно важную роль в патогенезе многих иммунопатологических процессов.

Исключительный интерес представляет анализ иммунорегуляторной активности ДГЭА в патологии репродуктивной сферы. Например, хорошо известно, что гиперандрогения надпочечникового генеза, характеризующаяся повышением сывороточного уровня ДГЭА, является одной из ведущих причин невынашивания беременности и развития плацентарной недостаточности [1]. Приведенные выше данные позволяют предположить, что ДГЭА (ДГЭАС), проявляя стимулирующую активность в отношении Т-клеток и модулируя спектр продуцируемых ими цитокинов, может оказывать негативное влияние на формирование гестационной иммуносупрессии и способствовать срыву иммунологической толерантности, провоцируя развитие осложнений беременности. Так, повышенный уровень ДГЭАС при беременности ассоциирован с повышенной частотой спонтанного прерывания беременности, а назначение дексаметазона, понижающего уровень ДГЭАС, позволяет сохранить беременность.

В целом можно заключить, что дальнейшее изучение особенностей функционирования иммунной системы на фоне патологий, ассоциированных с повышенным или сниженным уровнем гормона, наряду с уточнением клеточно-молекулярных механизмов его регуляторной активности позволит более полно осмыслить значение иммунорегуляторной активности ДГЭА в норме и при патологии.

## ROLE OF DEHYDROEPIANDROSTERON IN REGULATION OF IMMUNOCOMPETENT CELLS FUNCTIONAL ACTIVITY: LITERATURE REVIEW

N.V. Seledtsova, N.A. Khonina, N.M. Pasman, E.R. Chernykh

The analysis of immunoregulatory activity of adrenal gland hormone such as dehydroepiandrosteron (DHEA) have performed in this review. The modern data about DHEA effects on functions of different types immunocompetent cells (NK, T- and B-lymphocytes, dendritic cells) have summarized. Some mechanisms of DHEA immunoregulatory activity and data about the association of some immunopathological conditions with alteration of DHEA concentration have discussed. Besides, some clinical aspects of immunomodulatory effects DHEA and possibility of its practical application have presented. In conclusion the authors have considered the perspective researches of the role DHEA in development of immune disturbance at pathological pregnancy.

### Литература

1. Абдурахманова Р.А. Влияние гиперандрогении у женщин на течение гестации и лактационную функцию / Р.А. Абдурахманова, С.-М.А. Омаров // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2002. — № 5. — С. 4-6.
2. Бирюкова, М.С. Эндокринные заболевания и синдромы. Вирилизм / М.С. Бирюкова. — М., 2000. — 165 с.
3. Тепперман, Д. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Д. Тепперман, Х. Тепперман. — М., 1989. — 656 с.
4. Ткачук, В.А. Физиология эндокринной системы / В.А. Ткачук // Успехи физиол.наук. — 1994. — № 2. — С. 47-55.
5. A defective protein kinase C anchoring system underlying age-associated impairment in TNF- production in rat macrophages / F. Corsini, L. Battaini, M. Lucchi et al. // J. Immunol. — 1999. — Vol. 163. — P. 3468-3473.
6. Administration of dehydroepiandrosterone reverses the immune suppression induced by high dose antigen in mice / H.R. Kim, S.Y. Ryu, H.S. Kim et al. // Immunol Invest. — 1995. — Vol. 24. — №4. — P. 583-593.
7. Administration of dehydroepiandrosterone to burned mice preserves normal immunologic competence / B.A. Araneo, J. Shelby, G.Z. Li et al. // Arch. Surg. — 1993. — Vol. 128. — №3. — P. 318-325.
8. Age-related decline in RACK-1 expression in human leukocytes is correlated to plasma levels of dehydroepiandrosterone / E. Corsini, M. Racchi, E. Sinforiani. et al. // J. Leukoc. Biol. — 2005. — Vol. 77. — № 2. — P. 247-256.
9. 16alpha-Bromoepiandrosterone restores T helper cell type 1 activity and accelerates chemotherapy-induced bacterial clearance in a model of progressive pulmonary tuberculosis / R. Hernandez-Pando, D. Aguilar-Leon, H. Orozco et al. // J. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 191. — №2. — P. 299-306.

10. Are alterations of lymphocyte subpopulations in polymicrobial sepsis and DHEA treatment mediated by the tumour necrosis factor (TNF)- $\alpha$  receptor (TNF-RI)? A study in TNF-RI (TNF-RI/) knock-out rodents / F. Hildebrand, H.-C. Pape, P. Harwood, et al. // *Clinical & Experimental Immunology*. — 2004. — Vol. 138. — № 2. — P. 221-227.
11. *Aspinall, R.* Ageing and the immune system in vivo / R. Aspinall // *Immunity & Ageing*. — 2004. — Vol. 2. — P. 5.
12. Autonomic performance and dehydroepiandrosterone sulfate levels in HIV-1-infected individuals: relationship to TH1 and TH2 cytokine profile / G. Schifitto, M.P. McDermott, T. Evans et al. // *Arch. Neurol.* — 2000. — Vol. 57. — № 7. — P. 1027-1032.
13. *Centurelli, M.A.* The role of dehydroepiandrosterone in AIDS / M.A. Centurelli, M.A. Abate // *Ann. Pharmacother.* — 1997. — Vol. 31. — № 5. — P. 639-642.
14. *Chang, J.T.* Role of costimulation in the induction of the IL-12/IL-12 receptor pathway and the development of autoimmunity / J.T. Chang, B.M. Segal, E.M. Shevach // *Journal of immunology*. — 1999. — Vol. 164. — P. 100-106.
15. *Chen, C.C.* Adrenal androgens and the immune system / C.C. Chen, C.R. Parker // *J. Semin. Reprod. Med.* — 2004. — Vol. 22. — № 4. — P. 369-377.
16. CYP7B expression and activity in fibroblast-like synoviocytes from patients with rheumatoid arthritis: regulation by proinflammatory cytokines / J. Dulos, M.A. van der Vleuten, A. Kavelaars et al. // *Arthritis Rheum.* — 2005. — Vol. 52. — № 3. — P. 770-778.
17. *Daynes, R.A.* Regulation of murine lymphokine production in vivo. II. Dehydroepiandrosterone is a natural enhancer of interleukin 2 synthesis by helper T cells / R.A. Daynes, D.J. Dudley, B.A. Araneo // *Eur. J. Immunol.* — 1990. — Vol. 20. — № 4. — P. 793-802.
18. Decreased Release of the Angiogenic Peptide Vascular Endothelial Growth Factor in Alzheimer's Disease: Recovering Effect with Insulin and DHEA Sulfate Dementia and Geriatric Cognitive Disorder / B. Solerte, E. Ferrari, G. Cuzzoni, et al. // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. — 2005. — Vol. 19. — № 1. — P. 1-10.
19. Defect of a subpopulation of natural killer immune cells in Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: normalizing effect of dehydroepiandrosterone sulfate / Solerte B., Precerutti S., Gazzaruso C., et al. // *European Journal of Endocrinology*. — 2005. — Vol. 152. — № 5. — P. 703-712.
20. Dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA sulfate, and aging: contribution of the DHEAge study to a sociobiomedical issue / E.E. Baulieu, G. Thomas, S. Legrain, et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 97. — P. 4279-4284.
21. Dehydroepiandrosterone enhances IL-2 production and cytotoxic effector function of human T cells / T. Suzuki, N. Suzuki, R.A. Daynes, E.G. Engleman // *Clin. Immunol. Immunopathol.* — 1991. — Vol. 61. — P. 202-211.
22. Dehydroepiandrosterone replacement in women with adrenal insufficiency / W. Arlt, F. Callies, J.C. van Vlijmen, et al. // *N. Engl. J. Med.* — 1999. — Vol. 341. — P. 1013-1020.
23. Dehydroepiandrosterone Sulfate Enhances Natural Killer Cell Cytotoxicity in Humans Via Locally Generated Immunoreactive Insulin-Like Growth Factor I / B. Solerte, M. Fioravanti, G. Vignati, et al. // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. — 1999. — Vol. 84. — № 9. — P. 3260-3267.
24. Dehydroepiandrosterone suppresses interleukin 10 synthesis in women with systemic lupus erythematosus / D.M. Chang, S.J. Chu, H.C. Chen et al. // *Ann. Rheum. Dis.* — 2004. — Vol. 63. — № 12. — P. 1623-1626.
25. DHEA attenuates study induced declines in insulin sensitivity in postmenopausal women / G.W. Jr. Bates, R.S. Ergman, E.S. Umstot, et al. // *Ann. NY Acad. Sci.* — 1995. — Vol. 774. — P. 291-293.
26. Effect of dehydroepiandrosterone sulfate on interleukin-8 receptor during cervical ripening / N. Kanayama, E.L. Maradyn, J. Goto, T. Terao // *Eur. J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 138. — № 5. — P. 587-593.
27. Effects of 7-oxo-DHEA treatment on the immunoreactivity of BALB/c mice subjected to chronic mild stress / Y.Y. Liu, N. Yang, L.N. Kong, P.P. Zuo // *Yao Xue Xue Bao*. — 2003. — Vol. 38. — № 12. — P. 881-884.
28. Exogenous dehydroepiandrosterone modified the expression of T helper-related cytokines in NZB/NZW F1 mice / B.C. Yang, C.W. Liu, Y.C. Chen, C.K. Yu // *Immunol. Invest.* — 1998. — Vol. 27. — № 4-5. — P. 291-302.
29. IL-6, DHEA and the ageing process / K. James, N. Premchand, A. Skibinska et al. // *Mech Ageing Dev.* — 1997. — Vol. 93. — P. 15-24.
30. Immune dysfunction during alcohol consumption and murine AIDS: the protective role of dehydroepiandrosterone sulfate / J. Lee, R.T. Sepulveda, S. Jiang, et al. // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1999. — Vol. 23. — № 5. — P. 856-862.
31. In Vivo Dehydroepiandrosterone Restores Age-Associated Defects in the Protein Kinase C Signal Transduction Pathway and Related Functional Responses / Corsini E., Laura L., Meroni M., et al. // *The Journal of Immunology*. — 2002. — Vol. 168. — P. 1753-1758.
32. *Kahn, A.J.* Dehydroepiandrosterone supplementation and bone turnover in middle-aged to elderly men / A.J. Kahn, B. Haloran // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1544-1549.
33. *Knopman, D.* DHEA for Alzheimer's disease: a modest showing by a superhormone / D. Knopman, V.W. Henderson // *Neurology*. — 2003. — Vol. 60. — № 7. — P. 1060-1061.
34. Lower serum concentration of cytokines in elderly patients with pneumonia and the impaired production of cytokines by peripheral blood monocytes in the elderly / Y. S. Gon, S. Hashimoto, T. Hayashi et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 106. — P. 120-126.
35. Modulation of cytokine production by dehydroepiandrosterone (DHEA) plus melatonin (MLT) supplementation of old mice / P. Inserra, Z. Zhang, S.K. Ardestani et al. // *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* — 1998. — Vol. 218. — № 1. — P. 76-82.
36. Monokine secretion in ageing and protein malnutrition / S.F. Bradley, A. Vibhagool, S.L. Kunkel, C.A. Kauffman // *J. Leukocyte Biol.* — 1989. — Vol. 45. — P. 510-514.
37. *Nobuyuki, S.* Dehydroepiandrosterone attenuates the spontaneous elevation of serum IgE level in NC/Nga mice / S. Nobuyuki, Y. Xiao-Nian, C. Kubo // *Immunology Letters*. — 2001. — Vol. 79. — № 3. — P. 177-179.

38. Norton, S.D. Administration of dehydroepiandrosterone sulfate retards onset but not progression of autoimmune disease in NZB/W mice / S.D. Norton, L.L. Harrison, R. Yowell, B.A. Araneo // *Autoimmunity*. — 1997. — Vol. 26. — №3. — P. 161-171.
39. Opposing effects of dehydroepiandrosterone and dexamethasone on the generation of monocyte-derived dendritic cells / M.O. Canning, K. Grotenhuis, H.J. de Wit, H.A. Drexhage // *Eur. J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 143. — № 5. — P. 687-695.
40. Oral dehydroepiandrosterone in physiologic doses modulates immune function in postmenopausal women / P.R. Casson, R.N. Andersen, H.G. Herrod, et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169. — P. 1536-1539.
41. Pahlavani, M.A. Effect of dehydroepiandrosterone on mitogen-induced lymphocyte proliferation and cytokine production in young and old F344 rats / M.A. Pahlavani, M.D. Harris // *Immunol. Lett.* — 1995. — Vol. 47. — №1-2. — P. 9-14.
42. Preliminary studies on the effect of dehydroepiandrosterone (DHEA) on both constitutive and phytohaemagglutinin (PHA)-inducible IL-6 and IL-2 mRNA expression and cytokine production in human spleen mononuclear cell suspensions in vitro / D.G. Young, G. Skibinski, A. Skibinska, et al. // *Clin. Exp. Immunol.* — 2001. — Vol. 123. — №1. — P. 28-35.
43. Straub, R.H. Replacement therapy with DHEA plus corticosteroids in patients with chronic inflammatory diseases-substitutes of adrenal and sex hormones / R.H. Straub, J. Scholmerich, B.Z. Zietz // *Rheumatol.* — 2000. — Vol. 59. — P. 108-118.
44. The effects of androstenediol and dehydroepiandrosterone on the course and cytokine profile of tuberculosis in BALB/c mice / R. Hernandez-Pando, M. De La Luz Streber, H. Orozco et al. // *Immunology*. — 1998. — Vol. 95. — № 2. — P. 234-241.
45. The effect of dehydroepiandrosterone sulfate administration to patients with multi-infarct dementia / T. Azuma, Y. Nagai, T. Saito, et al. // *J. Neurol. Sci.* — 1999. — Vol. 162. — № 1. — P. 69-73.
46. The role of growth hormone in T-cell development and reconstitution / W.A. Lisbeth, S. Rui, W.J. Murphy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1990. — Vol. 71. — №2. — P. 464-469.
47. Tabata, N. Dehydroepiandrosterone may be one of the regulators of cytokine production in atopic dermatitis / N. Tabata, H. Tagami, T. Terui // *Arch. Dermatol. Res.* — 1997. — Vol. 289. — №7. — P. 410-414.
48. Ting, A.T. Interaction between protein kinase C-dependent and G protein-dependent pathways in the regulation of natural killer cell granule exocytosis / A.T. Ting, R.A. Schoon, R.T. Abraham, P.J. Leibson // *J. Biol. Chem.* — 1992. — Vol. 267. — P. 23957-23962.
49. Trinchieri, G. Biology of natural killer cells / G. Trinchieri // *Adv. Immunol.* — 1989. — Vol. 47. — P. 187-376.
50. Up-regulation of high-affinity dehydroepiandrosterone binding activity by dehydroepiandrosterone in activated human T lymphocytes / T. Okabe, M. Haji, R. Takayanagi et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1995. — Vol. 80. — № 10. — P. 2993-2996.
51. Vetvicka, V. Impaired antigen presenting function of macrophages from aged mice / V. Vetvicka, H. Tlaskalova-Hogenova, M. Pospisil // *Immunol. Invest.* — 1985. — Vol. 14. — P. 105-114.
52. Weindruch, R. Food intake reduction and immunologic alterations in mice fed dehydroepiandrosterone / R. Weindruch, G. McFeeters, R.L. Walford // *Exp. Gerontol.* — 1984. — Vol. 19. — №5. — P. 297-304.
53. Weksler, M.E. Immune senescence and adrenal steroids: immune dysregulation and the action of dehydroepiandrosterone (DHEA) in old animals / Weksler M.E. // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1993. — Vol. 45. — P. 43-44.