

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Дегидроэпиандростерон и когнитивные нарушения, а также их вклад в сердечно-сосудистую смертность мужчин и женщин 55 лет и старше

Шальнова С. А., Имаева Н. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Драпкина О. М.

Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины
Минздрава России, Москва, Россия

Цель. Оценить возможные ассоциации между низким уровнем дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАс) и когнитивными нарушениями, а также их вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у населения 55 лет и старше.

Материал и методы. Работа выполнена в рамках проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье" в России. Обследованы 1876 мужчин и женщин в возрасте 55 лет и старше. Когнитивные функции (КФ) оценивались исходно и через 3 года по шкале Mini-Mental State Examination, снижение КФ соответствовало сумме баллов менее 24 из 30 возможных. Уровень ДГЭАс оценивался в сыворотке крови. Все участники были ранжированы по квинтилям уровня ДГЭАс (>2,61 мкмоль/л, 2,34-2,61 мкмоль/л, 1,60-2,33 мкмоль/л, 1,05-1,59 мкмоль/л, <1,05 мкмоль/л). Смертность оценивалась на основании постоянно действующего регистра смерти с помощью стандартных методов. За время наблюдения (медиана – 12 лет) зарегистрировано 315 случаев смерти от ССЗ.

Результаты. В исследование были включены 1876 участников в возрасте 55 лет и старше (48% мужчин и 52% женщин). Частота КФ как исходно, так и через 3 года у мужчин практически не зависела от уровня ДГЭАс, а у женщин низкие уровни КФ преобладали в первом квинтиле ДГЭАс. С уменьшением уровня ДГЭАс у женщин значительно снижается КФ (1 квинтиль против 5 квинтили ДГЭАс), однако у мужчин подобных ассоциаций не выявлено. В популяции мужчин 55 лет и старше с сердечно-сосудистой смертностью значительно ассоциировались и когнитивные нарушения (ОР 2,08; 95% ДИ 1,49-2,92) и низкий уровень ДГЭАс (ОР 1,60; 95% ДИ 1,05-2,44). Аналогичные результаты получены в когорте женщин – риск сердечно-сосудистой смертности увеличивался при наличии когнитивных нарушений в 2,3 раза ($p=0,003$), низкого уровня ДГЭАс – в 1,6 раза ($p=0,023$) соответственно. Одновременное наличие рассматриваемых нарушений статистически значимо ассоциировалось со смертностью от ССЗ, но только у женщин.

Заключение. Выявлена связь между исходным уровнем ДГЭАс и исходными когнитивными нарушениями, но только в женской популяции. Последующая проспективная оценка КФ не подтвердила предположение, что низкие уровни ДГЭАс могут предсказывать более значительное снижение КФ. При этом, по результатам 12-летнего наблюдения, отмечается значимый суммарный вклад когнитивных нарушений в сочетании с низкой концентрацией ДГЭАс в сердечно-сосудистую смертность у женщин.

Ключевые слова: дегидроэпиандростерона сульфат, когнитивные функции, когнитивные нарушения, сердечно-сосудистая смертность, женщины, мужчины, фактор риска, пожилое население, население среднего возраста, популяционное исследование.



Для цитирования: Шальнова С. А., Имаева Н. А., Имаева А. Э., Куценко В. А., Баланова Ю. А., Капустина А. В., Драпкина О. М. Дегидроэпиандростерон и когнитивные нарушения, а также их вклад в сердечно-сосудистую смертность мужчин и женщин 55 лет и старше. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2024;20(6):592-599. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3122. EDN PRIKMX

Dehydroepiandrosterone and cognitive impairment and impact in cardiovascular mortality among men and women 55 years and older

Shalnova S. A., Imaeva N. A., Imaeva A. E., Kutsenko V. A., Balanova Yu. A., Kapustina A. V., Drapkina O. M.
National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

Aim. To evaluate possible associations between low dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) levels and cognitive impairment and their impact in cardiovascular mortality among the population 55 years and older.

Material and methods. The present study was carried out as part of the prospective cohort survey "Stress, aging and health" in Russia. 1876 men and women aged 55 years and older were examined. Cognitive function was assessed at baseline and after 3 years using the Mini-Mental State Examination scale; a decrease in cognitive function corresponded to a sum of scores less than 24 out of 30 points. DHEAS levels were assessed in serum samples. All participants were ranked according to quintiles of DHEAS levels (>2.61 μmol , 2.34-2.61 $\mu\text{mol/L}$, 1.60-2.33 $\mu\text{mol/L}$, 1.05-1.59 $\mu\text{mol/L}$, <1.05 $\mu\text{mol/L}$). Mortality was estimated from the permanent death registry using standard methods. During the follow-up period (median 12 years), 315 deaths from CVD were registered.

Results. A total of 1876 participants aged 55 years and older (48% men and 52% women) were included in the study. The frequency of cognitive function, both baseline and after three years in men was almost independent of the DHEAS level, while in women, low levels of cognitive function were predominant in the first quintile of DHEAS. With decreasing DHEAS levels, cognitive function decreased significantly in women (1 quintile vs. 5 quintiles of DHEAS), but no such associations were found in men. In a population of men 55 years and older, both cognitive impairment (OR: 2.08; 95% CI 1.49 to 2.92) and low DHEAS levels (OR: 1.60; 95% CI 1.05 to 2.44) were significantly associated with cardiovascular mortality. Similar results were obtained in the cohort of women – the risk of cardiovascular mortality was increased in the presence of cognitive impairment by 2.3-fold ($p<0.05$), low DHEAS by 1.6-fold ($p<0.05$), respectively. The simultaneous presence of these disorders was significantly associated with CVD mortality, but only in women.

Conclusion. Based on the results of the present study, an association between baseline DHEAS levels and baseline cognitive impairment was found, but only in a female population. A prospective follow-up assessment of cognitive function failed to support the hypothesis that low DHEAS levels may predict greater decline in cognitive function. However, a significant cumulative contribution of cognitive impairment combined with low DHEAS concentration to cardiovascular mortality was observed at 12-year follow-up, but only in women.

Keywords: dehydroepiandrosterone sulfate, cognitive function, cognitive impairment, cardiovascular mortality, women, men, risk factor, elderly population, middle-aged population, population-based study.

For citation: Shalnova S.A., Imaeva N.A., Imaeva A.E., Kutsenko V.A., Balanova Yu.A., Kapustina A.V., Drapkina O.M. Dehydroepiandrosterone and cognitive impairment and impact in cardiovascular mortality among men and women 55 years and older. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2024;20(6):592-599. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3122. EDN PRIKMX

*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): imaevasiaa@yandex.ru

Received/Поступила: 21.10.2024

Review received/Рецензия получена: 01.12.2024

Accepted/Принята в печать: 13.12.2024

Введение

Начиная с 80-х годов XX века в научной литературе активно обсуждался вопрос о роли дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и его сульфата (ДГЭАс) в организме человека, поскольку, по данным разных исследований, этот показатель мог обладать множеством протективных эффектов, влияющих на продолжительность жизни и здоровье [1]. К тому же резкое снижение концентрации ДГЭАс в организме с возрастом позволило предположить его особую роль в старении организма, что само по себе чрезвычайно интересно и привлекает внимание исследователей [2].

В последние годы в мире наблюдается рост продолжительности жизни населения и увеличение доли лиц пожилого и старческого возраста, что, к сожалению, приводит и к повышению распространенности деменции и болезни Альцгеймера. По данным экспертов, ожидается трехкратное увеличение частоты болезни Альцгеймера к 2050 г. [3]. Считается, что ДГЭАс действует как нейростероид, влияя на нейротрансмиттерные рецепторы в мозге [4]. Потенциальное значение этого показателя для функциональной активности головного мозга косвенно подтверждается тем, что с возрастом его концентрация в сыворотке крови неуклонно снижается, достигая минимальных значений примерно в то время, когда проявляются заболевания, связанные со старением, в частности нейро-дегенеративные расстройства. Некоторыми исследователями выдвинуто предположение, что увеличение скорости дегенерации и дисфункции нейронов, которые происходят в процессе старения, ассоциированы с возрастным снижением уровня ДГЭАс. В других исследованиях сообщалось об изменении концентрации данного показателя в сыворотке крови у пациентов с деменцией и болезнью Альцгеймера [5]. Однако данные о возможной взаимосвязи между ДГЭАс и когнитивными способностями немногочисленны и противоречивы. Нет даже единства в том, имеются ли половые различия во влиянии

ДГЭАс на ментальное здоровье. Одни исследователи указывают, что это оказывает влияние только на мужскую популяцию, другие, напротив, демонстрируют связь ДГЭАс с нейро-дегенеративными заболеваниями исключительно у женщин [6]. В то же время использование заместительной терапии препаратом ДГЭАс не оказало влияния или оказало лишь незначительное влияние на конкретные показатели, отражающие когнитивные функции (КФ) [7]. Тем не менее в исследовании InCHIANTI были показаны ассоциации между низким уровнем ДГЭАс и КФ, в том числе в проспективной части исследования [8].

Несколько больше исследований посвящено потенциальной роли ДГЭАс в возникновении и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Однако здесь также нет единого мнения. Результаты нескольких проспективных исследований свидетельствовали о связи между снижением уровня ДГЭАс и прогрессированием атеросклеротических процессов по данным коронарной ангиографии, а также ультразвукового исследования сонных артерий [9, 10]. Другие исследователи не выявили связи между уровнем ДГЭАс и возникновением фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий [11].

Цель исследования – оценить возможные ассоциации между низким уровнем ДГЭАс и когнитивными нарушениями, а также их вклад в смертность от ССЗ у населения 55 лет и старше.

Материал и методы

Проанализированы результаты проспективного когортного исследования "Стресс, старение и здоровье" (Stress, Aging and Health in Russia – SAHR), проведенного в Федеральном государственном бюджетном учреждении "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ "НМИЦ

Таблица 1. Клиническая характеристика исследуемой когорты

Показатель	Мужчины (n=898)	Женщины (n=948)	p
Возраст (лет), M±SD	69,4±8,1	67,7±7,3	<0,001
Высшее образование (%)	47,3	44,2	0,17
Работающие (%)	29,3	39,0	<0,001
АГ (%)	75,0	72,3	0,18
ОНМК (%)*	10,3	5,9	0,001
СД2 типа (%)	10,3	12,2	0,19
Инфаркт миокарда (%)	14,6	5,2	<0,001
Курение на момент исследования (%)*	25,0	8,4	<0,001
Чрезмерное потребление алкоголя (%)*	10,7	0,6	<0,001
Снижение КФ (исходно, %)*	16,8	11,7	0,002
ДГЭАс (мкмол/л)*	2,38 [1,46; 3,98]	1,59 [1,00; 2,57]	<0,001

* – статистически значимые различия

АГ – артериальная гипертензия, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, СД – сахарный диабет, КФ – когнитивные функции, ДГЭАс – дегидроэпиандростеронсульфат

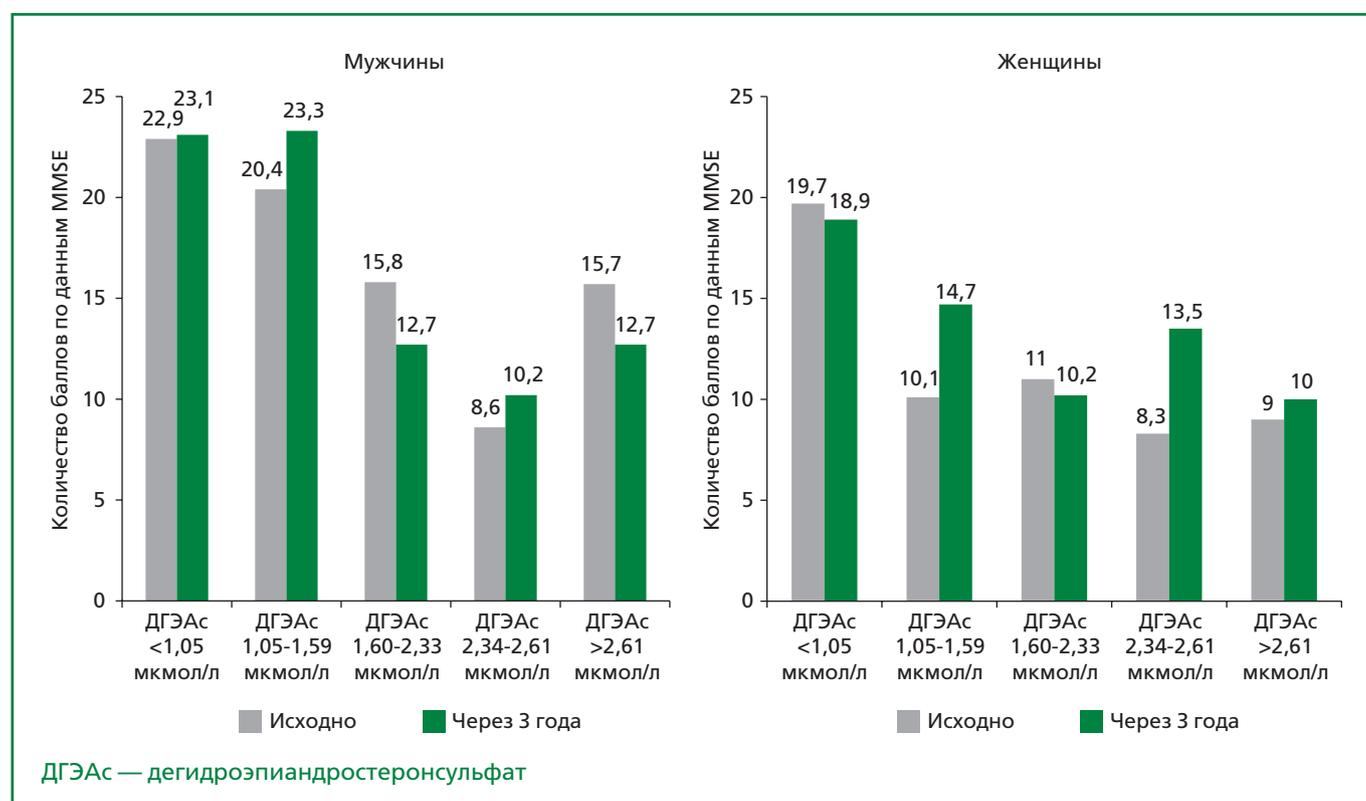


Рисунок 1. Ассоциации между квантилями ДГЭАс и уровнем КФ исходно и через 3 года.

ТПМ" Минздрава России) при участии Института демографических исследований Макса Планка (Росток, Германия) и университета Дьюка (Дарем, США). Подробный протокол исследования опубликован ранее [12]. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ "НМИЦ ТПМ" Минздрава России и экспертным советом университета Дьюка.

Все участники (1876 человек в возрасте 55 лет и старше, в том числе 898 мужчин и 978 женщин)

после подписания информированного согласия, были опрошены по стандартной анкете, разработанной с привлечением международных экспертов. КФ оценивались по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination – MMSE). Снижение КФ устанавливалось при значениях суммы баллов <24 исходя из 30 баллов, составляющих общую сумму. Артериальное давление измеряли электронным автоматическим тонометром Omron HEM-712 дважды с интервалом

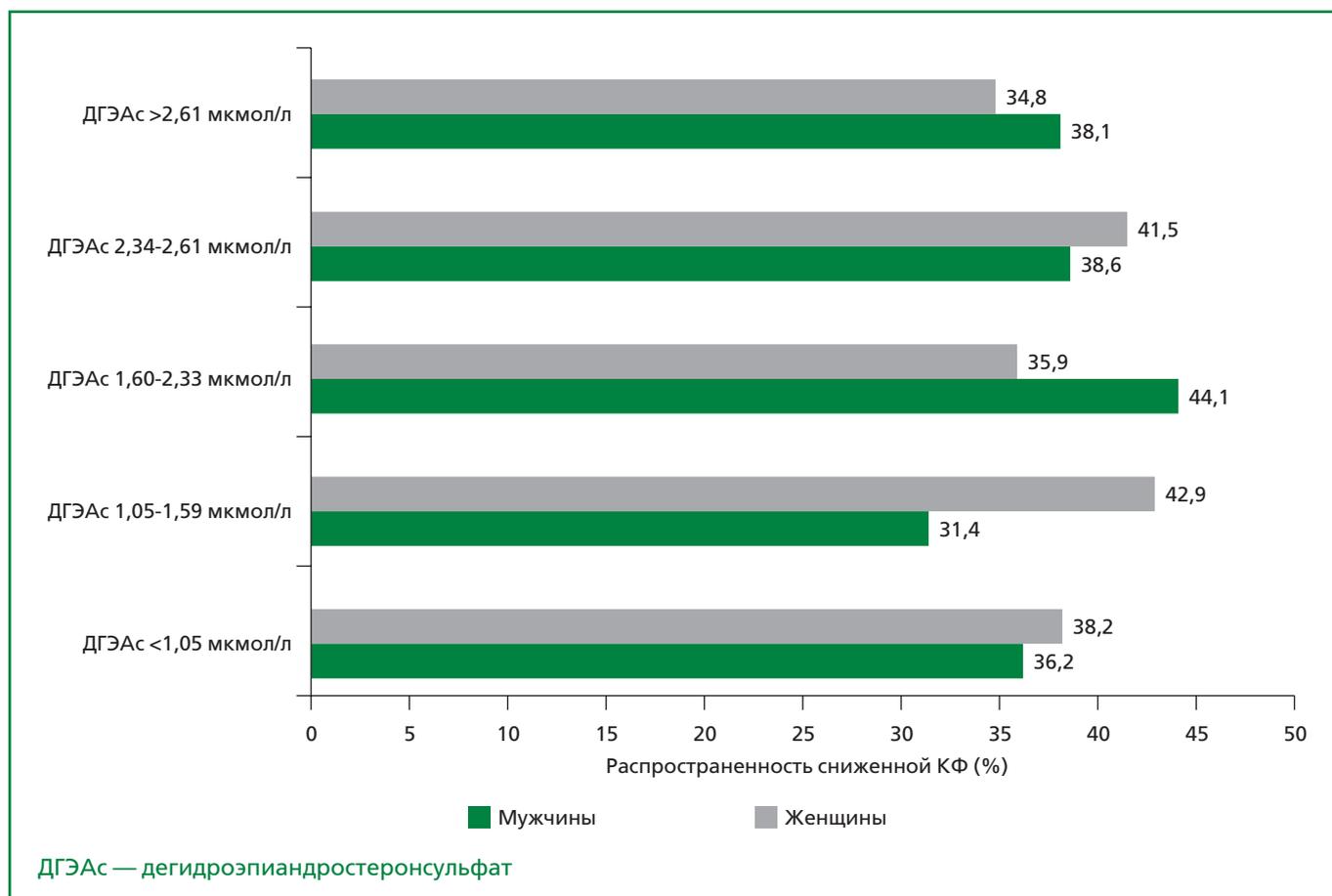


Рисунок 2. Динамика сниженного уровня КФ в квинтилях ДГЭАс.

примерно 2-3 мин. Артериальная гипертензия характеризовалась наличием систолического артериального давления ≥ 140 мм рт.ст. и/или диастолического артериального давления ≥ 90 мм рт.ст., или приемом гипотензивных препаратов. В анализ включено среднее из двух измерений. Курящими считались лица, выкуривавшие одну или более сигарет в сутки. Диагноз сахарного диабета 2 типа устанавливался по анамнезу. Для лабораторного обследования взятие крови из локтевой вены проводился утром натощак после 12-14-часового голодания. Уровень ДГЭАс в сыворотке крови определялся с использованием наборов ELISA (Immunotech, Czech Republic). Все участники были ранжированы по квинтилям уровня ДГЭАс (>2,61 мкмоль, 2,34-2,61 мкмоль/л, 1,60-2,33 мкмоль/л, 1,05-1,59 мкмоль/л, <1,05 мкмоль/л). Через 3 года проведено повторное обследование, включающее в том числе оценку КФ с помощью вопроса MMSE. Результаты повторного исследования нарушений КФ использовались в настоящем исследовании.

Смертность изучалась с помощью стандартных методов на базе постоянно действующего регистра смерти. Средняя длительность наблюдения за

смертностью составила 12 лет, контакт был потерян с 4 участниками. В течение периода наблюдения 384 участников 55 лет и старше умерли от ССЗ, из них 240 мужчин и 144 женщины.

Статистический анализ выполнен при помощи языка статистического программирования R (версия 4.2). Качественные показатели описаны относительными частотами в процентах. Количественные показатели описаны средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$) или медианой и интерквартильным размахом (MED [Q1; Q3]). Оценка различий между независимыми группами для непрерывных переменных проводилась при помощи критерия Манна-Уитни, для дискретных — при помощи точного теста Фишера. Ассоциации с конечными точками оценивались с помощью моделей пропорциональных рисков Кокса. В качестве ковариат включались возраст, наличие высшего образования, отсутствие работы, наличие в анамнезе инфаркта миокарда, острого нарушения мозгового кровообращения, сахарного диабета 2 типа, а также курение, чрезмерное потребление алкоголя. Значимость различий для всех проверяемых гипотез устанавливали на уровне $p < 0,05$.

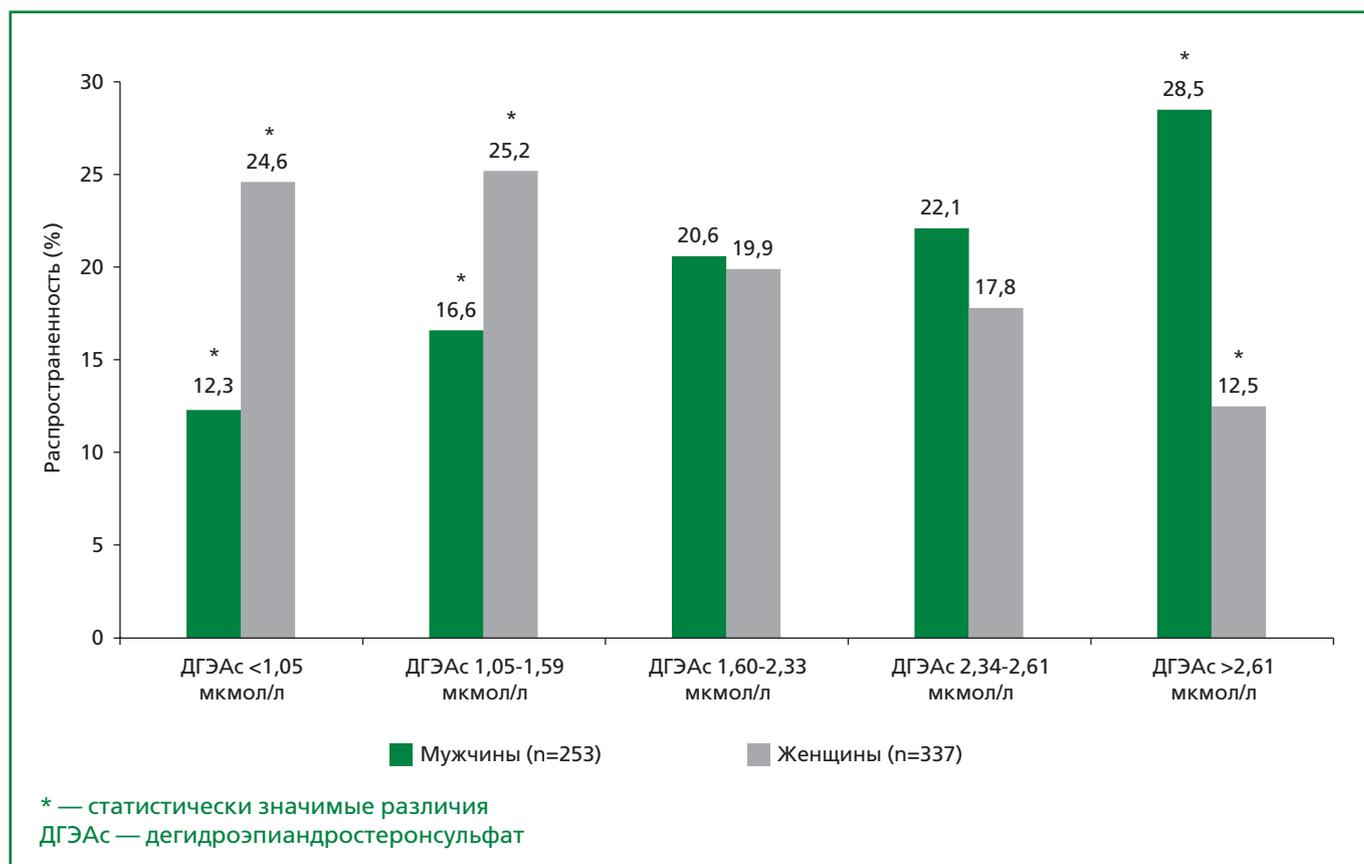


Рисунок 3. Доля мужчин и женщин, у которых отмечено ухудшение КФ (>1 балла) через 3 года в зависимости от исходного уровня ДГЭАс.

Таблица 2. Вклад снижения КФ и низкого уровня ДГЭАс в сердечно-сосудистую смертность

Показатель	Мужчины ОР (95% ДИ)*	Женщины ОР (95% ДИ)*
Снижение КФ	2,08 (1,49-2,92)	2,31 (1,33-4,01)
Низкий уровень ДГЭАс (<1,05 мкмоль/л)	1,60 (1,05-2,44)	1,63 (1,07-2,48)
Низкая КФ и низкий уровень ДГЭАс	1,35 (0,72-2,54)	1,99 (1,09-3,65)

* — после поправки на возраст, наличия высшего образования, отсутствие работы, наличие ИМ, ОНМК в анамнезе, СД2 типа, курение, чрезмерное потребление алкоголя
ОР — относительный риск, ДИ — доверительный интервал, КФ — когнитивные функции, ДГЭАс — дегидроэпиандростеронсульфат

Результаты

В табл. 1 представлена исходная характеристика изучаемой когорты. Обследовано практически равное число мужчин (n=898) и женщин (n=948), которые несколько моложе мужчин. Среди мужчин больше лиц с высшим образованием, среди женщин больше работающих. Мужчины чаще курят и чрезмерно потребляют алкоголь. Выборка демонстрирует более высокую распространенность ССЗ у мужчин сравнительно с женщинами. Снижение КФ и среднего уровня ДГЭАс более выражено у женщин. В обоих случаях различия между полами статистически значимы (p<0,05). Определена частота сниженных КФ в квинтилях ДГЭАс исходно и через

3 года (рис. 1). Причем в исходных данных выявлено увеличение сниженных КФ при уменьшении уровня ДГЭАс. Половые различия между ДГЭАс и КФ демонстрирует, что с уменьшением уровня ДГЭАс у женщин значимо снижаются КФ (1 квинтиль против 5 квинтиля ДГЭАс), однако у мужчин ассоциаций не обнаружено (рис. 2). Частота снижения КФ как исходно, так и через 3 года у мужчин практически не зависит от уровня ДГЭАс, за исключением более высоких значений в 5 квинтиле ДГЭАс. Среди женщин выявлены противоположные ассоциации — низкие уровни КФ преобладают в первом квинтиле, независимо от времени исследования. Для оценки ассоциаций в проспективном фрагменте оценки снижения КФ был проведен анализ при

добавлении 1 балла MMSE через 3 года (рис. 3). Примечательно, что женщины, у которых выявлено ухудшение КФ > 1 балла за 3 года, исходно имели уровень ДГЭАс на уровне 1 и 2 квинтиля. У мужчин отмечена обратная зависимость.

Одна из целей данной работы — оценка связи КФ и ДГЭАс с сердечно-сосудистой смертностью (табл. 2). Наличие сниженных КФ увеличивает риск смерти от ССЗ в 2 раза у мужчин и в 2,3 раза у женщин. Низкий уровень ДГЭАс также считается прогностически неблагоприятным показателем как у мужчин, так и у женщин. Суммарный вклад снижения КФ и низкого уровня ДГЭАс статистически значимо увеличивает риск смерти от ССЗ, но только у женщин.

Обсуждение

Проведенный анализ подтверждает гипотезу, что низкий уровень ДГЭАс может быть связан с ухудшением КФ у женщин. Выявить такую связь у мужчин нам не удалось. При анализе данных исследования SAHR также получены положительные связи между низким уровнем ДГЭАс и смертностью у женщин. У мужчин такой связи не обнаружено [13]. В то же время в литературе представлены неоднозначные результаты оценки таких ассоциаций. Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами исследования D. A. Gleib и соавт., проведенного по схожему протоколу. Авторы показали зависимость между ДГЭАс и КФ только в женской когорте [14]. S. R. Davis и соавт. в ходе проведенного одномоментного исследования с участием 295 женщин с высшим образованием выявили значимую и независимую связь между уровнем ДГЭАс в сыворотке крови и КФ. Однако это исследование проводилось только у женщин, хотя и в более широком возрастном диапазоне (21-77 лет) [15]. Вместе с тем в других одномоментных исследованиях получены противоположные результаты. Так, S. J. Fonda и соавт. по результатам обследования мужчин в возрасте от 48 до 80 лет не удалось обнаружить значимой связи между ДГЭАс и КФ, что также совпадает с нашими данными [16]. Аналогичные результаты получены и в более позднем исследовании, проведенном в Англии [17]. В то же время G. Valenti и соавт. показали значимую связь между уровнем сывороточного ДГЭАс и снижением когнитивных способностей у лиц обоего пола [8]. Аналогичная тенденция связи между ДГЭАс и снижением КФ обнаружена в исследовании C. Verg и соавт., проведенном во Франции среди пациентов обоего пола, сходных по возрасту [18]. Как и в настоящем исследовании, E. Barrett-Connor и соавт., используя данные 270 мужчин и 167 женщин, через 16-18 лет наблюдения выявили значимую связь между ДГЭАс и развитием новых случаев снижения КФ, и тоже

только у женщин [19]. Несмотря на противоречивые данные литературы, независимая взаимосвязь между ДГЭАс и КФ, оцениваемыми с помощью MMSE, наблюдаемая в нашем исследовании у женщин, не вызывает сомнений. Доклинические исследования показывают, что существует несколько потенциальных механизмов, посредством которых ДГЭАс влияют на трофику мозга и нейротрансмиссию [2]. Предполагается, что когнитивные эффекты ДГЭАс модулируются антагонистическими эффектами рецепторов γ -аминомасляной кислоты-A, N-метил-D-аспарагиновой кислоты и эффектами потенцирования σ -рецепторов. Эти гормоны повышают региональную активность серотонина и дофамина в головном мозге, потенцирование всплеск в гиппокампе и холинергическую функцию, антиглюкокортикоидную активность, ингибируют выработку провоспалительных факторов и биодоступность инсулиноподобного фактора роста I [20–22]. Полученные ранее в исследованиях, а также данные настоящей работы свидетельствуют, что низкие исходные уровни ДГЭАс потенциально могут рассматриваться как фактор риска снижения КФ. К основным преимуществам представленного исследования относится то, что обследование проводилось среди популяционной когорты, включающей большое количество пожилых мужчин и женщин, а также то, что в ходе работы проводилась 3-летняя проспективная оценка эффекта и оценка выживаемости и смертности при коррекции на факторы риска у лиц со сниженным уровнем ДГЭАс и низким уровнем MMSE.

Примечательно, что при анализе ассоциаций с сердечно-сосудистой смертностью продемонстрирован более существенный риск у лиц со снижением КФ, а не при наличии низкого уровня ДГЭАс как у мужчин, так и у женщин. В то же время сочетанное воздействие на риск увеличивает последний, но только в отношении сердечно-сосудистой смертности и только у женщин.

Данные о связи когнитивных нарушений и сердечно-сосудистой смертности показаны в крупном метаанализе, проведенном в 2024 г. Среди людей среднего и пожилого возраста с когнитивными нарушениями риск сердечно-сосудистой смертности был на 75% выше, по сравнению с людьми без когнитивных нарушений [23]. Предполагается, что когнитивные нарушения и ССЗ имеют одни и те же факторы риска, такие как атеросклероз, артериальную гипертензию и сахарный диабет [24]. Эти факторы могут приводить к повреждению клеток мозга в результате окислительного стресса и дисфункции эндотелия [25]. С другой стороны, когнитивные нарушения могут оказать влияние на контроль и прием терапии [26]. Потенциальные ассоциации низкого уровня ДГЭАс с сердечно-сосудистой смертностью изучались довольно давно. В исследовании C. Ohlsson и соавт., проведенном среди мужчин, низкий уровень данного показателя повышал риск

смерти от ССЗ в 1,6 раз [27]. Аналогичные данные получены и в популяции женщин в менопаузе [28]. Механизм полученных ассоциаций до конца неясен. Предполагается, что ДГЭАс может играть противовоспалительную и/или антиоксидантную роль, а также обладать антиатерогенным свойством [29]. Есть данные, что ДГЭАс увеличивает синтез оксида азота в эндотелиальных клетках [30]. Он также может участвовать в пролиферации эндотелиальных клеток, ангиогенезе и защите от апоптоза [31]. Таким образом, отсутствие ДГЭАс может привести к воспалению и повреждению эндотелия, что будет способствовать прогрессированию ССЗ и смерти.

Ограничения исследования

В исследовании использовались результаты однократных измерений MMSE, а использование одного измерения может быть не таким точным, как усреднение нескольких измерений, проведенных с небольшим интервалом. Кроме того, оценка КФ была ограничена результатами только одной методики (MMSE), таким образом, авторы не могут эффективно оценить потенциальное влияние на другие аспекты когнитивной деятельности.

References / Литература

1. Savineau JP, Marthan R, Dumas de la Roque E. Role of DHEA in cardiovascular diseases. *Biochem Pharmacol.* 2013;85(6):718-26. DOI:10.1016/j.bcp.2012.12.004.
2. Samaras N, Samaras D, Frangos E, et al. A review of age-related dehydroepiandrosterone decline and its association with well-known geriatric syndromes: is treatment beneficial? *Rejuvenation Res.* 2013;16(4):285-94. DOI:10.1089/rej.2013.1425.
3. GBD 2019 Dementia Forecasting Collaborators. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health.* 2022;7(2):e105-e125. DOI:10.1016/S2468-2667(21)00249-8.
4. Wolf OT, Kirschbaum C. Actions of dehydroepiandrosterone and its sulfate in the central nervous system: effects on cognition and emotion in animals and humans. *Brain Res Brain Res Rev.* 1999;30(3):264-88. DOI:10.1016/S0165-0173(99)00021-1.
5. Pan X, Wu X, Kaminga AC, et al. Dehydroepiandrosterone and Dehydroepiandrosterone Sulfate in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Aging Neurosci.* 2019;11:61. DOI:10.3389/fnagi.2019.00061.
6. de Menezes KJ, Peixoto C, Nardi AE, et al. Dehydroepiandrosterone, Its Sulfate and Cognitive Functions. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2016;12:24-37. DOI:10.2174/1745017901612010024.
7. Kritz-Silverstein D, von Mühlen D, Laughlin GA, Bettencourt R. Effects of dehydroepiandrosterone supplementation on cognitive function and quality of life: the DHEA and Well-Ness (DAWN) Trial. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(7):1292-8. DOI:10.1111/j.1532-5415.2008.01768.x.
8. Valenti G, Ferrucci L, Lauretani F, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in the elderly: The InCHIANTI Study. *J Endocrinol Invest.* 2009;32(9):766-72. DOI:10.1007/BF03346534.
9. Herrington DM. Dehydroepiandrosterone and coronary atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1995;774:271-80. DOI:10.1111/j.1749-6632.1995.tb17387.x-11.
10. Yoshida S, Aihara K, Azuma H, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate is inversely associated with sex-dependent diverse carotid atherosclerosis regardless of endothelial function. *Atherosclerosis.* 2010;212(1):310-5. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2010.05.011.
11. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, et al. Association of endogenous DHEA/DHEAS with coronary heart disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2019;46(11):984-94. DOI:10.1111/1440-1681.13146.
12. Shkolnikova M, Shalnova S, Shkolnikov VM, et al. Biological mechanisms of disease and death in Moscow: rationale and design of the survey on Stress Aging and Health in Russia (SAHR). *BMC Public Health.* 2009;9:293. DOI:10.1186/1471-2458-9-293.
13. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, et al. Does the low level of dehydroepiandrosterone sulfate (dhea-s) independently influence risk of death at age 55 years and older? *Russian Journal of Cardiology.* 2017;6(6):92-9 (In Russ.)

Заключение

Данные, полученные в ходе одномоментного популяционного исследования, показали связь между уровнем ДГЭАс в сыворотке крови и когнитивными нарушениями, выявленными с помощью теста MMSE, но только в женской популяции. Последующая проспективная оценка результатов когортного исследования после 3-летнего наблюдения не подтвердила предположение, что низкие уровни ДГЭАс могут предсказывать более значительное снижение показателя MMSE. Также отмечается значимый суммарный вклад когнитивных нарушений и низкой концентрации ДГЭАс в сердечно-сосудистую смертность у женщин.

Отношения и Деятельность. Нет.
Relationships and Activities. None.

Финансирование: в рамках государственного задания (рег. номер: 1023022000026-8).

Funding: within the framework of the state assignment (registration number: 1023022000026-8).

- [Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А. и др. Является ли низкий уровень дегидроэпиандростерона сульфата (дгэа-с) независимым фактором риска смерти у лиц 55 лет и старше? *Российский кардиологический журнал.* 2017;6(6):92-99. DOI:10.15829/1560-4071-2017-6-92-99.
14. Gleit DA, Goldman N, Weinstein M, Liu IW. Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) and health: does the relationship differ by sex? *Exp Gerontol.* 2004;39(3):321-31. DOI:10.1016/j.exger.2003.11.003.
 15. Davis SR, Shah SM, McKenzie DP, et al. Dehydroepiandrosterone sulfate levels are associated with more favorable cognitive function in women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(3):801-8. DOI:10.1210/jc.2007-2128.
 16. Fonda SJ, Bertrand R, O'Donnell A, et al. Age, hormones, and cognitive functioning among middle-aged and elderly men: cross-sectional evidence from the Massachusetts Male Aging Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(3):385-90. DOI:10.1093/gerona/60.3.385.
 17. Elpers AL, Steptoe A. Associations between dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) and cognitive function in 5,061 older men and women in the English Longitudinal Study of Ageing. *Psychoneuroendocrinology.* 2020;117:104702. DOI:10.1016/j.psyneuen.2020.104702.
 18. Berr C, Lafont S, Debuire B, et al. Relationships of dehydroepiandrosterone sulfate in the elderly with functional, psychological, and mental status, and short-term mortality: a French community-based study. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93(23):13410-5. DOI:10.1073/pnas.93.23.13410.
 19. Barrett-Connor E, Edelstein SL. A prospective study of dehydroepiandrosterone sulfate and cognitive function in an older population: the Rancho Bernardo Study. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(4):420-3. DOI:10.1111/j.1532-5415.1994.tb07491.x.
 20. Maninger N, Wolkowitz OM, Reus VI, et al. Neurobiological and neuropsychiatric effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and DHEA sulfate (DHEAS). *Front Neuroendocrinol.* 2009;30(1):65-91. DOI:10.1016/j.yfrne.2008.11.002.
 21. Charalampopoulos I, Remboutsika E, Margioris AN, Gravanis A. Neurosteroids as modulators of neurogenesis and neuronal survival. *Trends Endocrinol Metab.* 2008;19(8):300-7. DOI:10.1016/j.tem.2008.07.004.
 22. Moser U, Wadsak W, Spindelegger C, et al. Hypothalamic serotonin-1A receptor binding measured by PET predicts the plasma level of dehydroepiandrosterone sulfate in healthy women. *Neurosci Lett.* 2010;476(3):161-5. DOI:10.1016/j.neulet.2010.04.020.
 23. Fang Z, Zhang Q. Association between cognitive impairment and cardiovascular mortality in mature and older adults: A meta-analysis. *Exp Gerontol.* 2024;192:112440. DOI:10.1016/j.exger.2024.112440.
 24. Badji A, Youwakim J, Cooper A, et al. Vascular cognitive impairment — Past, present, and future challenges. *Ageing Res Rev.* 2023;90:102042. DOI:10.1016/j.arr.2023.102042.
 25. Katusic ZS, d'Uscio LV, He T. Emerging Roles of Endothelial Nitric Oxide in Preservation of Cognitive Health. *Stroke.* 2023;54(3):686-96. DOI:10.1161/STROKEAHA.122.041444.

26. van Nieuwkerk AC, Delewi R, Wolters FJ, et al; Heart-Brain Connection Consortium. Cognitive Impairment in Patients With Cardiac Disease: Implications for Clinical Practice. *Stroke*. 2023;54(8):2181-91. DOI:10.1161/STROKEAHA.123.040499.
27. Ohlsson C, Labrie F, Barrett-Connor E, et al. Low serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate predict all-cause and cardiovascular mortality in elderly Swedish men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(9):4406-14. DOI:10.1210/jc.2010-0760.
28. Shufelt C, Bretsky P, Almeida CM, et al. DHEA-S levels and cardiovascular disease mortality in postmenopausal women: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI)-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(11):4985-92. DOI:10.1210/jc.2010-0143.
29. Sharaf BL, Pepine CJ, Kerensky RA, et al; WISE Study Group. Detailed angiographic analysis of women with suspected ischemic chest pain (pilot phase data from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation [WISE] Study Angiographic Core Laboratory). *Am J Cardiol*. 2001;87(8):937-41; A3. DOI:10.1016/s0002-9149(01)01424-2.
30. Ostrowska Z, Zwirska-Korczala K, Pardela M, et al. Circadian variations of androstenedione, dehydroepiandrosterone sulfate and free testosterone in obese women with menstrual disturbances. *Endocr Regul*. 1998;32(4):169-176.
31. Ghadir S, Azziz R. Reproducibility of the adrenal androgen response to adrenocorticotrophic hormone stimulation. *Fertil Steril*. 2006;86(2):484-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2006.01.018.

Сведения об Авторах/About the Authors

Шальнова Светлана Анатольевна [Svetlana A. Shalnova]

eLibrary SPIN 9189-8637, ORCID 0000-0003-2087-6483

Имаева Наталия Александровна [Natalia A. Imaeva]

eLibrary SPIN 4643-7230, ORCID 0000-0002-8058-1081

Имаева Асия Эмвяровна [Asiia E. Imaeva]

eLibrary SPIN 7568-9285, ORCID 0000-0002-9332-0622

Куценко Владимир Александрович [Vladimir A. Kutsenko]

eLibrary SPIN 8567-1789, ORCID 0000-0001-9844-3122

Баланова Юлия Андреевна [Yulia A. Balanova]

eLibrary SPIN 7417-2194, ORCID 0000-0001-8011-2798

Капустина Анна Владимировна [Anna V. Kapustina]

eLibrary SPIN 1280-2172, ORCID 0000-0002-9624-9374

Драпкина Оксана Михайловна [Oksana M. Drapkina]

eLibrary SPIN 4456-1297, ORCID 0000-0002-4453-8430