

МЕТАБОЛІЗМ АНДРОГЕНІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-го ТИПУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

*М.Д. Тронько
О.В. Корпачева-Зінич*

*Державна установа «Інститут
ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка АМН України», Київ*

Резюме. У роботі узагальнені клінічні та експериментальні дані щодо впливу метаболітів андрогенів на деякі показники обміну речовин. Аналіз наведених даних літератури дозволяє припустити, що основні метаболіти андрогенів можуть брати участь у регуляції показників ліпідного (андростерон, 5 α -дигідротестостерон, 3 α -діоли) та вуглеводного (етіохоланолон) обміну при цукровому діабеті 2-го типу. 6 β -похідні андрогенів можуть впливати на артеріальний тиск, а метаболіти дегідроепіандростерону — на імунологічні показники та обмін кортизолу. Наведені результати власних досліджень екскреції загальних та індивідуальних 17-кетостероїдів. У всіх обстежених — хворих на цукровий діабет 2-го типу з інсулінорезистентністю — визначено підвищення екскреції із сечею фракцій 17-кетостероїдів: етіохоланолону, андростерону, дегідроепіандростерону порівняно з контрольними групами ($p < 0,05$). Відношення 5 α /5 β метаболітів не змінювалося незалежно від чутливості до інсуліну. У хворих та здорових осіб похилого віку не відзначали статевих відмінностей у концентрації тестостерон-естрадіолз'язувального глобуліну плазми крові. Визначено кореляційні взаємозв'язки між метаболітами андрогенів, рівнем андрогенів у крові та показниками компенсації захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, інсулінорезистентність, андрогени, метаболіти андрогенів, тестостерон, тестостерон-естрадіолз'язувальний глобулін, індекс вільного тестостерону.

На сьогодні остаточно доведено і підтверджено у багатьох проспективних дослідженнях наявність взаємозв'язку між вмістом андрогенів та виникненням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Проведений метааналіз усіх одержаних результатів дозволив виявити статеві відмінності у встановлених закономірностях. Так, зниження рівня тестостерону (Т) у чоловіків та його підвищення у жінок є незалежним чинником ризику виникнення ЦД 2-го типу (Bondy C.A., 2006; Ding E.L. et al., 2006; Kalyani R.R., Dobs A.S., 2007). Незважаючи на певну остаточність цих висновків, залишається нез'ясованим питання — чим зумовлені такі розбіжності? Деякі автори припускають, що існує третій чинник, який впливає на чутливість до інсуліну і одночасно на статеві гормони (Laaksonen D.E. et al., 2004). На нашу думку, зазначені відмінності можуть бути зумовлені метаболітами Т, кількісний і якісний склад яких залежить від статі, а також від фракційного складу Т.

За останні десятиріччя встановлено, що певну фізіологічну роль відіграють не лише преформовані гормони, але й метаболіти, які утворюються в результаті їх обміну і можуть виконувати важливу фізіологічну функцію, доповнюючи активність своїх попередників. У цьому аспекті значний інтерес становлять продукти перетворення чоловічих статевих гормонів (Walker B.R., 2001; Gould D.C. et al., 2007; Vandepuut L. et al., 2007).

З поглибленням наших знань щодо фізіологічних властивостей метаболітів Т стає непереконливим положення про метаболізм гормонів лише як способу їх інактивності, а також підтверджується думка щодо функціонального значення обміну Т в андрогенозалежних органах. Разом з тим частина виникаючих метаболітів може бути абсолютно інертною.

З огляду на те, що особливості метаболізму андрогенів за останні 30 років у вітчизняній та російській літературі не висвітлювались, а у світовій представлені фрагментарно, вважаємо за доцільне викласти основні відомості про властивості утворених метаболітів андрогенів та їх можливе значення для хворих на ЦД 2-го типу. Крім того, враховуючи, що метаболізм Т та його фракційний склад залежно від статі та чутливості до інсуліну при цьому захворюванні не вивчався, ми поставили за мету дослідити ці питання.

Як відомо, андрогени утворюються не лише у статевих, а й в надниркових залозах, що має важливе значення в дитячому і похилому віці. Встановлено, що в крові в. сретатіса дорослих чоловіків містяться Т, андростендіон (А-н), дегідроепіандростерон (ДГЕА) в концентраціях 47,9, 2,9 і 4,5 мкг/100 мл плазми крові відповідно. У середньому тестикули секретують майже 6,9 мг Т на добу.

Утворення андрогенів у надниркових залозах відбувається в сітчастій зоні кори переважно Δ^5 -шляхом під частковим контролем аденокортикотропного гормону гіпофіза. Вони виробляють у значних кількостях ДГЕА і у величезних — його сульфатну форму, яка екскретується із сечею в незмінному вигляді. Доведено, що секреція ДГЕА у жінок та чоловіків продовжується і після адrenaлектомії. В надниркових залозах також продукуються в незначних концентраціях Т, А-н, а також 11β -гідроксиандростендіон, який не синтезується в гонадах (як і ДГЕА-сульфат (ДГЕА-С)) у зв'язку з відсутністю в них 11β -гідроксилази. Відомо, що певні структури мозку тварин і людини можуть синтезувати ДГЕА, а також останній виявлено в крові, яка відтікає від сім'яників.

Наднирковим андрогенам властиві анаболічні ефекти, оскільки, наприклад, їх високий рівень у жінок перешкоджає розвитку атрофії м'язової тканини, шкіри і білкової основи кістки під впливом надлишку кортикостероїдів. Окрім того, статеве поведінка здорових жінок та їх лібідо значною мірою визначаються саме цими андрогенами, що підтверджується повним пригніченням останнього після двосторонньої адrenaлектомії при повній компенсації кортизолом (Kennedy R.G. et al., 1997). Підвищення екскреції ДГЕА є важливим маркером гіперандрогенії надниркового генезу. У разі ж яєчникової гіперандрогенії його екскреція залишається низькою. Андрогенна дія А-н і ДГЕА, можливо, пов'язана з тим, що вони утворюються у великій кількості (10–20 мг/добу) (Аметов А.С. і соавт., 1988) і мають властивість перетворюватися у Т на периферії (у крові, печінці та м'язах). Незважаючи на слабкий вірилізуючий ефект, ДГЕА подібно до Т діє на скостеніння епіфізарних хрящів.

В експерименті на самцях мавп з одномоментною селективною катетеризацією надниркової та сім'яникової вен визначені кількісні параметри продукції андрогенів. Сім'яники виробляють (із розрахунку нмоль/добу) Т — 70–90, А-н — 17–35, дигідротестостерон (ДГТ) — 8–20. Надниркові залози секретують Т в 10 разів менше, ДГТ — у тотожних кількостях, А-н у 10 разів більше, а продукція ДГЕА досягає 12 мкмоль/добу (Гончаров Н.П. і соавт., 2001).

Джерелом секреції андрогенів можуть бути і яєчники. Безумовним є факт, що гормонально активні пухлини яєчників і полікістозно змінені яєчники продукують у кров велику кількість андрогенів, які викликають розвиток у жінок вторинних чоловічих статевих ознак.

Не можна не згадати і жирову тканину, яка є важливим органом активної продукції та метаболізму стероїдів, що забезпечуються завдяки активності ароматаз, які конвертують циркулюючі андрогени (А-н і Т) в естрогени (естрон і естрадіол відповідно). У жировій тканині активність ароматаз ідентифікується у клітинах сполучно-судинної строми. Вираженість ароматизації істотно корелює з масою жиру. Жирова тканина містить також інші ферментні системи, такі як 17β -гідроксистероїддегідрогеназа (17β -HSD), яка каталізує трансформацію естрадіолу в естрон, А-н — у Т, ДГЕА — в Δ^4 -андростендіол (Tchernof A. et al., 1997).

Дія стероїдних гормонів тісно пов'язана з особливостями їх фізико-хімічних властивостей, що впливає на всмоктування, транспорт і розподіл стероїдів у тканинах організму, на асоціацію із специфічними рецепторними молекулами, ферментативну трансформацію і виведення з організму. Навіть незначні варіації у структурі молекули зумовлюють істотні зміни її біологічної активності. Відомо також, що в механізмі дії андрогенів суттєве значення має цілий ряд факторів: 1) швидкість вироблення (біосинтез і біотрансформація) та секреції ендокринними залозами; 2) специфічні транспортні системи крові; 3) внутрішньоклітинна біотрансформація у специфічні активніші метаболіти; 4) рецепція андрогенів (РА): кількісний і, можливо, якісний склад місцево утворених метаболітів може розрізнятися для кожної тканини; 5) катаболізм у печінці і нирках. Сумарний ефект усіх процесів і зумовлює активність кожного окремого андрогену. Значні варіації у складі андрогенів в організмі є передумовою їх багатогранної дії на тканини-мішені.

Результати порівняльних досліджень свідчать, що біологічна активність метаболітів Т різна. Так, наприклад, 5α -дигідротестостерон (5α -ДГТ) активніший, ніж Т, а 5α -андростандіолі виявляють нижчу біологічну активність. Згідно з даними, одержаними при втиранні досліджуваного матеріалу в гребінь каплуна, андрогени можна розташувати за їх біологічною активністю таким чином: Т > андростерон (А) > ДГЕА > епіандростерон. Проте суміш А і ДГЕА в співвідношенні 95:5 слабша, а суміш 25:75, навпаки, активніша А. Це свідчить про те, що співвідношення андрогенів має істотне значення і реалізація метаболічних ефектів чоловічих статевих гормонів в умовах цілісного організму багато в чому визначається не лише кількістю виробленого гормону і його метаболітів, а й характером їх функціональної взаємодії.

Можна виділити три основні напрямки зміни властивостей метаболітів Т в організмі:

1. Посилення біологічної активності: перетворення Т в активніший метаболіт — 5α -ДГТ під дією 5α -редуктази (в органах репродуктивної системи — передміхурова залоза, придаток яєчка, сім'яні міхурці, у шкірі)

2. Зміна біологічної активності: перетворення Т під дією ароматази в естрадіол (молочна залоза, головний мозок, м'язова та жирова тканини).

3. Ослаблення біологічної активності: під дією 5β -редуктази перетворення Т в 5β -дигідротестостерон (5β -ДГТ) і етіохоланолон (Е), а також утворення неактивних сульфатів і глюкуронідів у печінці.

Отже, Т підлягає складним метаболічним перетворенням в організмі. Головним органом його обміну є печінка, хоча трансформації можливі і в інших органах — нирках, передміхуровій та молочних залозах, плаценті (у зв'язку з наявністю в них 5α - і 5β -редуктази). У печінці відбувається інактивація гормонів, які виробляються як статевими залозами, так і корою надниркових залоз. Їх метаболізм перебуває у прямій залежності від активності ферментів, пов'язаних із структурними компонентами гепатоцитів.

Початковим етапом метаболізму всіх нейтральних стероїдів, до яких належить Т і А-н, є відновлення

подвійного зв'язку в кільці А. Для метаболізму Т описані два шляхи (рис. 1).

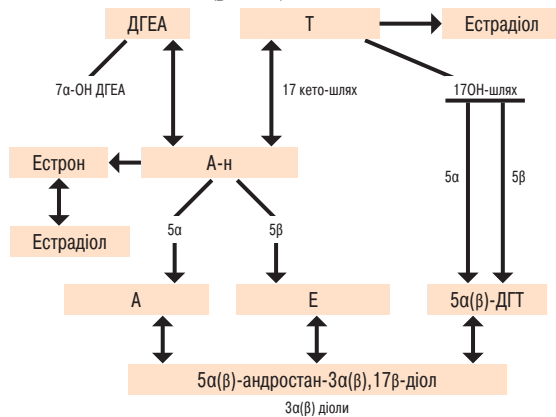


Рис. 1. Принципова схема метаболізму андрогенів

Основний з них — через 17-кетосполучку, при якій відбувається окиснення 17-оксигрупи в кетогрупу, а потім відновлення подвійного зв'язку (під впливом 5 α - і 5 β -редуктаз) і окиснення 3-кетогрупи. Встановлено, що основними кінцевими метаболітами Т і А-н у людини є А, Е і 5 α /5 β -андростан-3 α (β),17 β -діоли, які екскретуються як ефіри глюкуронової та сірчаної кислоти. Надалі може відбуватися вторинне відновлення 17-кетогрупи з утворенням невеликих кількостей 5 α - і 5 β -андростандіолів. Другий шлях (17-оксишлях) — це перетворення Т із збереженням 17-ОН-групи і відновленням 3-кетогрупи. При цьому під впливом ферментів — редуктази і дегідрогенази — Т перетворюється на 5 α - і 5 β -андростандіоли, які утворюють кон'югати з глюкуроновою кислотою.

Головний андроген надниркових залоз — ДГЕА-С спочатку незворотно трансформується в А-н, який поза печінкою може перетворюватися на Т. Надалі відбувається метаболізм, як у Т. Існує три основні шляхи метаболізму ДГЕА: 1) до А-н шляхом дегідрогенізації гідроксильної групи в положенні 3 і при одночасному переміщенні подвійного зв'язку з 5-го в 4-те положення; 2) відновлення кетогрупи в положенні 17 з утворенням андростендіолу; 3) гідроксилування його 16-го вуглецевого атома з утворенням Δ^5 -андростен-3,16 α -діол-17-он, який може перетворюватися на естрогени (Покровский Б.В., 1976; Bird C.E. et al., 1984; Haning R.V. Jr et al., 1989; Labrie F. et al., 2006).

Досліди із застосуванням міченого Т показали, що екскреція Т і його метаболітів здійснюється переважно із сечею (за 48 год виводиться 70–90% введеної активності) і менше (близько 6%) — з калом (Corbould A.M. et al., 2002). Основні метаболіти при цьому перебувають у фракції А і Е. У здорових чоловіків 20% введеного міченого Т виводиться у вигляді 5 α - і 5 β -А. В формі 5 α - і 5 β -андростандіолів виділяється 7% введеної активності і близько 1% з'являється в сечі у вигляді тестостерон-глюкуроніду. Приблизно 1% Т в організмі перетворюється на естрогени.

Визначено, що у хворих після кастрації виділення з сечею А і Е можливе за рахунок зменшення секретії ДГЕА на 39% порівняно із здоровими особами.

Кортикостероїди — кортизол і кортизон — також перетворюються на андрогени і виводяться з сечею. До них належать 11 β -оксиандростерон, 11 β -оксианд-

ростендіон, 11-кетандростерон, 11-окситестанолон, 11-кетотестанолон і А. Окиснення кортизолу і кортизону в 17-му положенні призводить до утворення С19-11-гідрокси,17-кетостероїдів, вміст яких становить до 10% загальної кількості метаболітів. Понад 95% різних метаболітів кортизолу і кортизону (як С19-, так і С21-стероїдів) зв'язуються з глюкуроною і сірчаною кислотою і у вигляді кон'югованих форм екскретуються з сечею. Встановлено, що єдиним джерелом синтезу С19- і С21-стероїдів, що містять гідрокси- або кетогрупу в 11-му положенні, є кора надниркових залоз.

Встановлені статеві відмінності у метаболізмі стероїдів (Santner S.J. et al., 1998; Lamb E.J. et al., 2001). У людей співвідношення 5 α - і 5 β -ізомерів, що синтезуються з Т, залежить від статі й стану ендокринної системи (Imperato-McGinley J. et al., 1985; Imperato-McGinley J. et al., 1986; Stewart P.M. et al., 1990; Lewis J.G. et al., 1997). Так, швидкість трансформації і виведення А-н і Т у чоловіків в 3 рази вища, ніж у жінок (Achard C., Thiers J., 1921; Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., 2002; Гончаров Н.П. и соавт., 2004). Гормони щитовидної залози змінюють співвідношення метаболітів сечі у бік збільшення фракції 5 α -стероїдів, а саме А. При гіпофункції щитовидної залози утворюється більша кількість Е (Lipsett M.B., 1971; Bradlow H.L. et al., 1973).

Перші спостереження щодо статевих відмінностей обміну стероїдних гормонів (кортикостероїдів, андрогенів і естрогенів) в печінці були підтверджені багатьма дослідниками на різних видах тварин і людині (Мейнуоринг У., 1979; Pfeifer P. et al., 1981). Встановлено, що гідроксилування стероїдів інтенсивніше відбувається в печінці самців шурів, тоді як 5 α -редуктазна активність вища у самок. Біологічний сенс цих особливостей метаболізму дослідники вбачали в тому, що висока швидкість гідроксилуючих реакцій у самців сприяє інактивації естрогенів і видаленню їх з організму, а у самок цю роль по відношенню до андрогенів виконує 5 α -редуктазна система (Gustafsson J.A. et al., 1968). Результати цих досліджень також дозволили розділити ферменти, пов'язані з метаболізмом андрогенів на три групи: андрогенозалежні (мікросомальні 3 α - і 3 β -оксистероїддегідрогеназа), естрогенозалежні (цитоплазматичні 17 β -оксистероїддегідрогеназа і 5 β -редуктаза), а також ті, що підлягають статевій гормонозалежній диференціації в неонатальний період розвитку (мікросомальна 5 α -редуктаза).

Доведено, що статеві відмінності метаболізму стероїдів залежать від інкреторної діяльності гіпофіза і, зокрема, гормону росту. Встановлено, що дія статевих гормонів на метаболізм стероїдів виявляється лише за наявності гіпофізу. У гіпофізектомованих шурів Т не впливав на метаболізм стероїдів, а також не відбувалося зниження активності ферментів, що беруть участь в обміні стероїдів (Gustafsson J.A. et al., 1968; Розен В.Б. и соавт., 1991).

Оскільки секреція андрогенів у відповідь на імпульсивну секрецію гонадотропінів є епізодичною, важливого значення набуває визначення метаболітів Т, які виділяються з сечею, за певний проміжок часу (Родр V. et al., 2005; Saudan C. et al., 2005). Результати такого дослідження можна розглядати як один із інтегральних показників секреції стероїдів. Внаслідок

цього метаболізм андрогенів часто оцінюють за визначеними в добовій сечі нейтральними 17-кетостероїдами (17-КС), які об'єднують метаболіти з кетогрупою при 17-му атомі. У чоловіків $\frac{2}{3}$ 17-КС є продуктом перетворення стероїдів надниркових залоз, а $\frac{1}{3}$ — похідні стероїдів яєчок. У жінок основний вміст 17-КС є наслідком метаболізму надниркових гормонів, причому при видаленні яєчників спостерігається майже та ж картина, як і у здорових жінок. Тому визначення 17-КС часто використовують для оцінки функції як надниркових, так і статевих залоз (Zumoff B. et al., 1971).

Переконливо показано, що при первинному гіпогонадізмі, за наявності у хворих надмірної кількості гонадотропінів, виділення ДГЕА підвищене, тоді як вміст 11-окси-17-кетостероїдів (11-ОКС-17-КС) знижений. При центральному гіпогонадізмі, коли відзначають недостатність гонадотропінів, виділення ДГЕА зменшується, а виділення 11-ОКС-17-КС залишається в межах норми (Дедов И.И., Калинин С.Ю., 2006). Більшість авторів при обстеженні хворих з гіпогонадізмом дійшли висновку, що різке зниження тестикулярної функції може не приводити до зменшення екскреції загальних 17-КС з сечею. Так, у сечі кастратів чоловічої статі загальна кількість 17-КС приблизно дорівнювала їх вмісту у здорових чоловіків, але з помітним підвищенням відносної кількості андростенолону за рахунок решти стероїдів. У деяких випадках у тих же осіб спостерігався майже нормальний рівень 17-КС. Водночас у кастрованих чоловіків встановлено значне зменшення екскреції А, хоча сума А+Е була майже однаковою в обох групах. Зроблено висновок, що екскреція 17-КС у кастрованих чоловіків має виключно надниркове походження, тобто функціональні зв'язки між гонадами і корою надниркових залоз проявляють ознаки «фемінізації» обміну андрогенів (Старкова Н.Т., 1973). У зв'язку з цим слід згадати відомі факти про встановлення у гіпогонадних хворих «жіночого» індексу андрогенізації (Clark A.F. et al., 1973) і відносного переважання 17-КС над діолами, характерними для жіночого організму (Mauvais-Jarvis P. et al., 1968; Романішин Я.М., Деев В.А., 1997).

У літературі є певна кількість повідомлень щодо впливу стероїдів на різні біохімічні процеси, проте лише в окремих публікаціях наводяться дані про дію на них продуктів обміну стероїдних гормонів. Так, виявлено, що деякі метаболіти стероїдів із насиченим кільцем-А (Е, прегнандіол, 11-кетопрегнанолон) виявляють стимулюючу дію на синтез порфіринів у культурі клітин печінки курячих ембріонів. Метаболіти з α -конфігурацією стимулюють синтез порфіринів меншою мірою (Granick S., Kappas A., 1967). Метаболіт прогестерону, який має гідроксильну групу у 20-го атома вуглецю індукуює синтез авідину в яйцеходах курчат, а метаболіт з гідроксильною групою в положенні у 17-го атома вуглецю знижує його. Деякі кон'югати метаболітів глюкокортикоїдів й інших стероїдів з глюкуроною, сірчаною і фосфорними кислотами мають вплив на судини. Метаболіти гідрокортизону тетрагідрокортизон і 11 β -оксиандростерон інгібують зростання хрящової тканини у клітинній культурі кісток (Тронько Н.Д., 1982). У процесі перетворення 11-дезоксикортикостерону він втрачає мі-

нералокортикоїдну активність і набуває анестетичної.

Незважаючи на різноманітні можливі реакції взаємного перетворення андрогенів у всіх тканинах, окрім статевих залоз і печінки, відмінності в їх біотрансформації зводяться до співвідношення утворення похідних, а специфічність дії андрогенів на кожну клітину зумовлюється сумарним ефектом усіх андрогенів, як екзогенних, так і ендогенних. Отже, накопичені до останнього часу дані дозволяють розглянути властивості основних метаболітів андрогенів окремо.

5 α -дигідротестостерон (ДГТ, андростанолон). Аналізуючи стероїди крові, що відтікала від передміхурової залози, методом хроматографії на папері був ідентифікований метаболіт Т — 5 α -ДГТ (5 α -андростан-17-ол-3-он). Виявлено, що після введення ^3H -тестостерону близько 80% радіоактивної речовини зосереджено в ядрах аксесорних тканин і перепадає не на гормон, а на продукт його обміну з відновленим подвійним зв'язком. У розчинній фракції вміст ДГТ становив 5% вмісту всіх стероїдів. У ядрах тканин, не пов'язаних із статевою сферою, дигідротестостерон не виявлявся. В експериментах встановлено, що інші мічені андрогени (А-н, ДГЕА) також переважно трансформуються у ДГТ. Велика частина Т, що поступає у тканину передміхурової залози, біотрансформується в ДГТ (Мейнуринг У., 1979; Гончаров Н.П. и соавт., 2004).

Для Т перетворення в дигідроформу є етапом, абсолютно необхідним для забезпечення біологічної дії, оскільки в органах-мішенях з білками-рецепторами може зв'язуватися в основному саме вона. У зв'язку з цим Т іноді називають прогормоном. У більшості тканин, за винятком м'язової тканини, ДГТ — головний активний андроген, який діє в основному локально, лише невелика його фракція потрапляє в загальний кровотік. У більшості тканин-мішеней для андрогенів саме за допомогою ДГТ відбувається гормональна відповідь клітини. 5 β -андрогени, зокрема 5 β -ДГТ, майже в усіх тканинах неактивні. Таким чином, можна визнати доведеним, що в репродуктивних тканинах активною внутрішньоклітинною формою тестостерону є 5 α -ДГТ.

ДГТ виконує декілька важливих фізіологічних функцій. У ембріона цей периферичний андроген надзвичайно важливий для диференціювання уrogenітального синуса, що сприяє розвитку зовнішніх чоловічих геніталій, а також індукції розвитку передміхурової залози і сім'яних міхурців з нього.

Припускають, що стимуляція чоловічими статевими гормонами розвитку сім'яних каналців під час статевого дозрівання організму і забезпечення сперматогенезу в статевозрілому віці тісно пов'язана з його обміном і реалізується за умови утворення відповідних метаболітів (Sulcova J., Starka L., 1972).

Доведено, що 5 α -відновлені метаболіти Т контролюють дозрівання сперматозоїдів. У яєчках спермії містяться в умовах дуже високої концентрації андрогенів, але при їх переміщенні до придатків яєчка концентрація цих гормонів знижується, причому відносний вміст 5 α -ДГТ порівняно з Т збільшується.

У дорослих чоловіків ДГТ відіграє важливу роль у розвитку і патогенезі захворювань передміхурової

залози. Відомо, що продукти обміну тестостерону — 5 α -ДГТ і 3 β -андростандіол — перевершують його за андрогенною активністю. Утворення цих метаболітів, з одного боку, підсилює андрогенний ефект, а з іншого — немов би розщеплює активність Т на складові частини і викликає гіпертрофію і гіперплазію передміхурової залози, стимулюючи в ній секреторні процеси. При цьому 5 α -ДГТ впливає переважно на розмноження клітин, а 3 β -андростандіол — на їх розміри і секреторну функцію. На початку розвитку доброякісної гіперплазії відзначають підвищення вмісту ДГТ. У чоловіків з дефіцитом 5 α -редуктази розмір передміхурової залози менший порівняно з контрольними особами. Лікування захворювання інгібіторами 5 α -редуктази супроводжується зменшенням об'єму простати і поліпшенням клінічних симптомів (Krieg M. et al., 1993; Bartsch G. et al., 2000).

Якщо Т є основним циркулюючим андрогенним попередником ДГТ у чоловіків, то у жінок його первинним попередником є А-н, який становить приблизно 60%, а Т — лише 15% загального вироблення ДГТ; решта утворюється з циркулюючого ДГЕА і 5-андростан-3 α ,17 β -діолу. Існують докази, що дія андрогенів на шкіру жінок, наприклад при виникненні гірсутизму, акне і alopecії, здійснюється лише після перетворення попередників андрогенів у ДГТ (Labrie F. et al., 2006). Логічно припустити, що ДГТ має слугувати первинним циркулюючим маркером дії андрогенів у шкірі.

При вивченні впливу метаболітів стероїдів на імунологічні реакції встановлено, що 5 α -ДГТ, на відміну від Т, стимулює реакцію бласттрансформації на антигенний стимул, а також, на противагу гідрокортизону, підсилює антитілоутворення (Тронько Н.Д., 1982).

На підставі численних даних клінічних і експериментальних досліджень доведено, що Т і його продукти перетворення відіграють важливу роль у регуляції обміну ліпідів (Garault M. et al., 2002; Ossewaarde M.E. et al., 2003), зокрема тих його складових, порушення яких сприяє розвитку атеросклерозу — найважливішого чинника розвитку серцево-судинних ускладнень при ЦД 2-го типу. Відомо, що поглинальна та катаболічна здатність печінки щодо холестерину (ХС) багато в чому визначає ступінь розвитку експериментального атеросклерозу. Виявлено, що у контрольних тварин і кроликів, які одержували Т разом із ХС, ступінь загального ліполізу печінки був однаковим, тоді як вміст в ній ХС був вищим при введенні Т. У період розвитку у тварин аліментарної гіперхолестеринемії ДГТ, на відміну від Т, повністю запобігав ліпоїдній інфільтрації печінки і значно знижував накопичення в ній ХС (Шаркевич І.Н., 1979).

«Метаболітна» теорія дії Т на обмін ліпопротеїнів розвинена в дослідженнях І.Н. Шаркевич, проведених на кастрованих кроликах (Шаркевич І.Н., 1979). Показано, що різні похідні Т впливають неоднаково як на обмін ліпопротеїнів, так і на формування атеросклеротичних змін. Так, 5 α -ДГТ знижує рівень ХС атерогенних фракцій ліпопротеїнів і коефіцієнт атерогенності (КА), ефективний у попередженні розвитку атеросклерозу при утриманні кроликів на жировій або холестериновій дієті. Зауважимо, що автор ви-

ключила можливість впливу А, дослідивши вплив ДГТ на ліпідний обмін і розвиток експериментального атеросклерозу у кроликів — тварин, для яких характерна відсутність А серед метаболітів тестостерону, які екскретуються з жовчю, а також серед 17-КС, що виділяються з сечею. Ефект ДГТ порівнювали з дією Т. Встановлено, що введення Т, 5 α -ДГТ і 5 α -андростан-3 β ,17 β -діолу кроликам перешкоджало розвитку гіпертригліцеридемії. У тварин, які одержували ХС, 5 α -ДГТ суттєвіше сповільнював розвиток гіперхолестеринемії, ніж Т. Так само доведено, що 5 α -андростан-3 β ,17 β -діол, який в незначній мірі метаболізується в А, може проявляти самостійну дію, протилежну впливу 5 α -ДГТ, а саме — підвищувати вміст ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) і КА та сприяти накопиченню ХС у судинній стінці, а також знижувати рівень ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ). Застосування Т було ефективне лише при порушенні обміну тригліцеридів (ТГ) і ЛПДНЩ.

Автор висунула гіпотезу про три можливі шляхи включення Т в регуляцію ліпідного обміну: 1) діє тільки гормон; 2) гормон впливає самостійно і через метаболіти; 3) ефект гормону здійснюється лише через метаболіти. У першому випадку реакція у відповідь багато в чому залежить від концентрації нативного гормону, а в другому і третьому — від кількості і співвідношення метаболітів, які утворюються. Метаболіти Т у свою чергу можуть включатися в регуляцію обміну ліпідів безпосередньо або через подальші продукти перетворення. Отже, створюється каскад фізіологічно активних похідних, які беруть участь у реалізації метаболічних ефектів гормону (Шаркевич І.Н., 1979).

Таким чином доведено, що 5 α -відновлені продукти обміну чоловічих статевих гормонів 5 α -ДГТ та 5 α -андростан-3 β ,17 β -діол відіграють важливу і неоднозначну роль у регуляції ліпідного обміну в організмі, що необхідно враховувати при проведенні терапевтичних заходів у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу, при гіпоандрогенії та у жінок при андрогенізації.

Естрогени. Важливе значення в метаболічній трансформації андрогенів має їх ароматизація та перетворення в естрогени, що становить, наприклад, 0,1–0,4% валового обміну Т. Ароматизації не підлягають андрогени з відновленим кільцем А, зокрема ДГТ. Біотрансформація андроген — естроген має певний біологічний сенс, оскільки ферментативна система ароматизації здатна перетворювати А-н і Т відповідно в естрон і 17 β -естрадіол і характерна для багатьох видів ссавців, а у людини виявлена в жировій і кістковій тканинах, плаценті та гіпоталамусі (MacDonald P.C. et al., 1976; Corbould A.M. et al., 2002; Blouin K. et al., 2003; Blouin K. et al., 2006).

Метаболічні перетворення в естрогени мають суттєве значення в механізмі дії андрогенів. Так, значну роль у клінічній картині тестикулярної недостатності відіграють процеси, що призводять до підвищення рівня естрогенів. Посилення естрогенної активності в організмі заважає отриманню кращого ефекту у разі проведення замісної терапії статевими гормонами, оскільки за цієї патології введення андрогенів може спричи-

няти утворення естрогенів у чоловічому організмі. Знання цих процесів є тією основою, без якої неможливо розробляти методи патогенетичної терапії різних форм гіпогонадізму, зокрема диференційованого застосування блокатів ароматизації. Особлива увага приділяється останнім часом значенню ароматизації тестостерону в жировій тканині у хворих на ЦД 2-го типу з метаболічним синдромом, одним із компонентів прояву якого є ожиріння (Giagulli V.A. et al., 1992).

Андростендіон (А-н). Δ^4 -А-н — невірилізуючий андроген, який синтезується яєчниками, сім'яниками та корою надниркових залоз і належить до 17-КС. Вплив віку на його рівень більше виражений у жінок, ніж у чоловіків. Вміст А-н змінюється під час менструального циклу, досягаючи максимальних значень у середині, а після менопаузи його концентрація значно знижується. Для нього характерний циркадний ритм секреції, паралельно з кортизолом, з максимальною концентрацією у ранкові години. Близько 5% А-н крові перетворюється на Т, а незначна частина може метаболізуватися в естрогени. Якщо вважати, що середня швидкість синтезу А-н становить 8 нмоль/добу (3 мг/добу), то перетворення у Т становить 400 нмоль/добу (150 мкг/добу). Таким чином, близько 60% загальної продукції Т (750 нмоль, або 250 мкг) зумовлено обміном А-н (Horton R. et al., 1982). Периферичне (тобто поза яєчниками) перетворення андрогенів у жінок має особливо важливе значення, оскільки є основним шляхом утворення тестостерону.

Доведено, що А-н у хворих з гіпогонадізмом має в основному надниркове походження. Він утворюється з ДГЕА. Його рівень знижується при застосуванні дексаметазону і підвищується при введенні адренкортикотропного гормону, що підтверджує надниркове походження (Старкова Н.Т., 1973). Внаслідок його катаболізму в печінці збільшується кількість вірилізуючих похідних андрогенів (Т і ДГТ), а також андрогенів, частково пов'язаних із статевою диференціацією (А і Е). Понад 80% введеного А-н елімінується при першому проходженні через печінку.

В останні десятиріччя встановлено, що А-н може впливати на жінок як чоловічий статевий феромон. Як з'ясувалося під час експерименту за участю 48 жінок, вдихання за допомогою інгалятора А-н призводило до помітного поліпшення настрою і підвищення лібідю, впливало на показники артеріального тиску, пульсу і ритму дихання.

Етіохоланолон (Е). А і Е — основні метаболіти андрогенів гонадного і надниркового походження. Е — 5β -редукований стереоізомером А. Встановлено, що цей метаболіт Т не виявляє андрогенної активності, але проявляє виражену пірогенну дію. Вперше О. Driesen та співавтори в 1968 р. описали гарячковий стан у двох братів, у яких було виявлене значне підвищення вмісту неестерифікованого Е як у стадії ремісії, так і в період підвищення температури тіла. Введення дексаметазону для пригнічення функцій кори надниркових залоз не впливало на його концентрацію і не знижувало температури тіла. Аналогічні спостереження фігурували і в багатьох інших клінічних дослідженнях (Fehér T., Halmy L., 1968; George J.M. et al., 1969; Essers U. et al., 1971; Sato K., 1977; Watanobe H., 1988). Виявлено, що

пірогенний ефект більш виражений у чоловіків, ніж у жінок, і не виникає у більшості видів тварин. Зазвичай «етіохоланолонова гарячка» асоціювалася з лейкоцитозом, міалгією, артралгією, абдомінальним болем, діареєю та нудотою. Вважають, що зазначені симптоми пов'язані з гормональними змінами. Так, описана подібна картина у дівчини віком 17 років в перші дні менструації, яка додатково супроводжувалася генералізованою уртикарією (Goerz G. et al., 1981).

Визначено, що пірогенний ефект під дією Е викликає речовина, яка виділяється з лейкоцитів (Dillard G.M., Bodel P., 1970). У подальшому вдалося з'ясувати природу цієї речовини, яка була ідентифікована як інтерлейкін-1. Перевірку наявності взаємозв'язку між Е та інтерлейкіном-1 провели у дослідженні мавп. Відомо, що у *Macaca Rhesus* метаболізм андрогенів відбувається, як у людей, і одним з кінцевих його продуктів є Е. Водночас у мавп-білок відсутня 5α - і 5β -редуктаза і в їх організмі цей метаболіт не виробляється. Дослідники припустили, що в останніх лейкоцити не здатні реагувати на Е. Для підтвердження гіпотези мавпам вводили Е, який викликав пірогенну реакцію тільки у *Macaca Rhesus*. Однак після введення інтерлейкіну-1 підвищення температури спостерігалось в обох видів мавп (Steinetz B.G. et al., 1998). Тобто припущення, що пірогенна дія Е пов'язана з інтерлейкіном-1, підтвердилось.

Доведено, що β -етіохоланолон, який не виявляє пірогенних властивостей, регулює синтез гема у печінці та еритроїдних клітинах, а також індукує синтез порфіринів (Granick S., Karpas A., 1967). У експериментах *in vitro* в органій культурі бластодеми курчат синтез гемоглобіну плоду збільшувався при низьких концентраціях Е. Описано його позитивний вплив на функцію кісткового мозку у хворих з рефрактерною апластичною анемією (Seewald T.R. et al., 1989) та недостатністю кісткового мозку (Marcolongo R. et al., 1969; Gunz F.W. et al., 1970; Besa E.C. et al., 1977). Впливом Е на кровотворення можна пояснити високий відсоток виживання опромінених мишей при його введенні з кістковим мозком порівняно з контрольними тваринами або з тими, яким вводили тільки кістковий мозок (Ambrus J.L. et al., 2004). Тут доречно навести результати дослідів, що проводилися фірмою «Hollis-Eden Pharmaceuticals» із Сан-Дієго. *Macaca Rhesus* одержували дозу опромінювання в 6 Гр, від якої загинули 32% тварин. Однак серед мавп, яким через 2–4 год після опромінювання починали вводити по одній дозі андростендіолу протягом 5 діб, рівень смертності становив лише 12%. У зазначених тварин андростендіол стимулював розростання клітин кісткового мозку, пом'якшував наслідки радіоактивного опромінювання і уповільнював зменшення кількості тромбоцитів. Зважаючи на ці дані, виникає думка, що підвищену стійкість деяких пожежників під час аварії на Чорнобильській АЕС після прийому алкоголю можна пояснити активацією функції кори надниркових залоз, адже відомо, що екскреція з сечею 3β -діолу збільшується в 2 рази після прийому 100 г алкоголю (Axelson M. et al., 1981; Feher I., 1999).

Існують повідомлення про антипроліферативні (Yoshida S. et al., 2003) і антиконвульсантні властивості Е і А. Доведено, що вони діють як позитивні ало-

стеричні модулятори рецепторів гамма-аміномасляної кислоти (Barbaccia M.L. et al., 2000; Kaminski R.M. et al., 2005). Зниженням концентрації епімеру 5 β -етіохоланолону можна пояснити випадки епілепсії та гіперанонезів у чоловіків з низьким рівнем Т у крові. Незважаючи на низький потенціал, ця речовина може накопичуватись у тканинах мозку у значній кількості та проявляти властивості ендogenousних модуляторів чутливості (Li P. et al., 2007).

Визначення співвідношення Е до А має важливе значення в оцінці ступеня порушення метаболізму ДГЕА і, ймовірно, порушення андрогенної функції кори надниркових залоз. Варто пригадати неодноразово підтверджений факт більшої кількості випадків встановлення раку молочної залози у жінок із зниженою екскрецією андрогенних 17-КС. Наприклад, встановлено, що рак молочної залози у жінок в Японії виникає рідше, ніж у жінок Північної Америки або Англії. Детальне вивчення метаболізму стероїдних гормонів показало, що їх рівень у жінок Англії був нижчий. Це підтверджувалося регресією захворювання при введенні екзогенних андрогенів. У японку виділялося з сечею більше А (5 α), ніж Е (5 β), відношення 5 α -стероїдів до 5 β -стероїдів у них становило 1,3, а в англійок — 1, що, можливо, залежало від функції щитовидної залози, активність якої в японку вища, ніж в англійок (Тронько Н.Д., 1982).

Існують дані, що Е як метаболіт ДГЕА володіє схожою антидіабетичною дією з останнім (Coleman D.L. et al., 1984a; Coleman D.L. 1985), позитивно впливаючи при введенні його мишам з генетичним діабетом і ожирінням, проявляючи при цьому у 4 рази вищу ефективність щодо зниження глікемії, маси тіла та нормалізації вмісту інсуліну в крові (Clark A.F. et al., 1973; Coleman D.L. et al., 1984a, b; Coleman D.L., 1985; Coleman D.L., 1988; Coleman D.L., 1990). У деяких випадках зниження глікемії супроводжувалося зниженням концентрації інсуліну, що свідчить про підвищення чутливості до його дії у периферичних тканинах. Доведено, що лише 5 β -ізомер виявляє гіпоглікемічні властивості при додаванні до їжі у дозі 0,1%, причому остання знижувалася до 0,025% внаслідок проведення додаткової ін'єкції естрадіолу. Дослідники встановили, що гіпоглікемічний ефект окремо призначеного естрадіолу проявлявся, коли його додавали до їжі або вводили ін'єкційно, в той час як дія Е була зафіксована лише при введенні з їжею. Автори припустили, що Е може метаболізуватися в інший активний метаболіт, але не естрадіол (Coleman D.L., 1990). Деякі автори висунули припущення, що вплив на вуглеводний обмін може здійснюватися через інтерлейкін-1 (Laychock S.G., Bauer A.L., 1996).

Андростерон (А) (від грец. — робити сильним, укріплювати) є похідним чоловічого статевого гормону Т, але за гормональною активністю майже в 5 разів слабший за нього. Становить 44% всіх похідних Т. Здатний викликати посилення та появу вторинних статевих ознак у хребетних тварин, виявляє властивість знижувати підвищений рівень ХС в крові і підсилювати холестериновидільну функцію печінки (Крехова М.А., Чехранова М.К., 1969). У 1962 р. J.F. Dingman і W.H. Jenkins повідомили про

гіпохолестеринемічну дію ДГТ, ефект якого виявлявся лише при збільшенні екскреції з сечею А і наростанні співвідношення андростерон/епіандростерон у хворих. Отже, дія ДГТ здійснюється через А, регулюючий вплив якого на обмін ХС підтверджено цілою низкою робіт. В огляді М.А. Крехової, М.К. Чехранової (1969) наведено дані щодо антиатерогенної дії А. При введенні його пацієнтам з ішемічною хворобою серця та гіперхолестеринемією він виявив суттєву здатність знижувати рівень загального ХС, ТГ і ХС ЛПНЩ у плазмі крові. Продемонстровано також істотне зниження рівня ЛПНЩ у плазмі крові у здорових чоловіків при введенні їм ДГЕА (сполуки, з якої утворюється А) і наявність чіткої негативної кореляції між концентрацією цього стероїду в плазмі крові та частотою серцево-судинних захворювань.

У дослідженнях на курах і щурах встановлено, що дія А залежить від стану щитовидної залози. Після пригнічення функції останньої метилтіоурацилом гіпохолестеринемічна дія А не проявлялася, на відміну від андрогенного ефекту. Схожий вплив тиреоїдних гормонів і А на обмін ліпідів виявлено також у людей, що дало підставу назвати андростерон «тиреоміметичним гормоном» і постулювати, що периферична дія тиреоїдних гормонів щодо ліпідного обміну здійснюється саме через нього (Крехова М.А., Чехранова М.К., 1969). При детальнішому вивченні дії А, Т і тиреоїдних гормонів на ліпідний обмін з'ясувалося, що не за всіма властивостями він є тиреоміметичною речовиною. Перерозподіл ХС між α - і β -фракціями ліпопротеїнів при введенні А більш характерний для дії Т, ніж трийодтироніну, оскільки обидва ці стероїди здійснюють більш виражений вплив на α -ліпопротеїни, знижуючи їх вміст у крові, тоді як тиреоїдні гормони знижують рівень ХС у крові в основному за рахунок зміни фракції β -ліпопротеїнів. Вміст β -фракції ХС, а також фосфоліпідів при введенні тиреоїдних гормонів або естрогенів зазвичай зростає. Проте дія А не ідентична дії Т. Останній підвищує, а А знижує рівень β -ліпопротеїнів в крові (Крехова М.А., Чехранова М.К., 1969).

Гіпохолестеринемічні властивості А були підставою для створення на його основі лікарського препарату Антромід, властивості якого детально досліджували. Однак побічна дія локального і системного характеру не дозволила рекомендувати його для широкого застосування в клініці (Demowbray R.R., 1963; Green K.G. et al., 1963; Herriot S.C. et al., 1963; Ireland J.T. et al., 1963; Miller R.D., 1963).

Оскільки А міститься в шкірі та поті чоловіків, становить інтерес дослідження його властивостей як чоловічого феромону, який, як виявлено, при вивільненні назовні несвідомо сприймається жінками, викликаючи інтерес до протилежної статі (Pause V.M., 2004; Rantala M.J. et al., 2006). Андростерон, крім надниркових і статевих залоз як чоловіків, так і жінок присутній у смегмі — речовині, яка секретується залозами крайньої плоти й малих соромітних губ, де виконує сигнальну функцію, привертаючи протилежну стать. Тому ритуальне обрізання крайньої плоти, мабуть, не може бути індіферентним для організму.

Наприкінці 70-х років ХХ ст. у Великобританії та інших європейських країнах виникла модна тенденція використовувати аерозольні розпилювачі, що містили чоловічий феромон А. Спочатку вони називалися Аеолус 7, але в США експортувалися під назвою Бодуайз. Численні експерименти в Англії та США підтвердили, що вміст аерозоллю має властивість приваблювати жінок. Наприклад, чоловік, який непомітно застосував Бодуайз, за деякими характерними «чоловічими» особливостями оцінювався жінкою вище. Більш того, в інших експериментах цей аерозоль був розпилений у телефонних будках і на стільцях кімнати очікування Бірмінгемського університету (Англія). Записи, зібрані замаскованими спостерігачами, свідчили, що жінки прямували (їх притягувало) і залишалися довше саме в цих телефонних будках і на цих стільцях. Експеримент у 1998 р. (подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження) показав, що синтетичний А позитивно впливає на соціально-сексуальну поведінку чоловіків: у тих, хто користувався феромоном, виявилася вірогідно більша кількість зустрічей зі своїми партнерками. Вони також більше цілувалися, відчували почуття близькості і частіше ходили на побачення. Таким чином, можна припустити, що синтетичні феромони підсилюють виключно соціальний аспект сексуальної поведінки — тобто приваблення протилежної статі. Припускають також, що феромони можна буде використовувати для корекції сексуальних порушень, оскільки вони не викликають справжнього статевого збудження, але допомагають налагоджувати відносини і утворювати пари.

Андростенон і андростенол були виявлені спочатку лише у слині свиней і саме тоді встановили, що вони є також статевими феромонами — їх запах викликав реакцію лордозу (тобто позу готовності до спаровування) у свиноматок. Така закономірна реакція спостерігалась у свиней лише під час овуляції, решта часу вони були індиферентними. Ця властивість знайшла широке застосування у ветеринарії при штучному заплідненні. Так, у колишньому ГДР випускали препарат під назвою Суїдор.

Згодом андростенон і його похідне андростенол ідентифікували в чоловічому і жіночому (в значно нижчій концентрації) поті. Приблизно 10% чоловіків мають в своєму поті зазначені феромони, які роблять їх особливо привабливими для жінок. Андростенол виділяється людиною в період статевого дозрівання. При цьому його виробляється у юнаків в 2–3 рази більше, ніж у дівчат. До того ж у жінок рівень цього феромону знижується при гормональних порушеннях (наприклад під час прийому протизаплідних засобів) і в дні менструації.

Існують підстави вважати, що андростенон є метаболітом Т (Gregory T. et al., 1979). Відомо, що в підщелепній залозі кабана формуються 5 α -відновлені стероїди, а у собак — А-н (Louveau I. et al., 1991; Dufort I. et al., 2001; Sinclair P.A. et al., 2005).

Встановлено, що запах андростенону люди сприймають по-різному: одні його зовсім не відчують (але, за деякими даними, можуть навчитися відчувати), інші відчують як різкий і неприємний запах (порівнюють із запахом сечі або гнилого дерева), треті відчують як слабкий солодкий запах (порівнюють із запахом квітів

або ванілі). Жінки найчастіше оцінювали цей запах позитивно у середині менструального циклу (Bremner E.A. et al., 2003). Водночас чоловіки незмінно сприймають андростенон як неприємний і відштовхуючий запах. Мабуть, він сигналізує їм про наявність поряд суперника. Вважають, що андростенон є концентрацією чоловічої агресивності — приваблює жінок і відштовхує чоловіків. Цей запах діє на підсвідомість, на ті інстинкти, які закладені природою.

В останні роки виявлено рецептор андростенону, а також доведена залежність між генетичними особливостями людини і тим, яким йому здається запах. Дослідники проаналізували реакцію на 66 різних ароматів у 335 чоловік і виявили, що за сприйняття запаху андростенону і близької за властивостями речовини андростандіенону відповідає ген OR7D4, що виявляють у декількох варіантах. Залежно від того, які варіанти містяться у двох копіях цього гена, люди називають запах або сильним і неприємним (найчастіше), або слабким і приємним (рідше), або не відчують зовсім (ще рідше). Ймовірно, це є причиною, у зв'язку з якою люди по-різному ставляться до делікатесних трюфелів і селери, в яких містяться андростенон — одні вважають їх виключно смачними, інші — огидними, треті — позбавленими смаку.

Феромони мають сильний атрактивний або репелентний ефект, привертаючи або відштовхуючи людей. Чоловіки уникали кімнату для відпочинку, оброблену андростенолом, тоді як на виборі жінок це не позначалося. В іншому дослідженні виявлено, що жінки частіше вибирали в кабінеті зубного лікаря крісло, оброблене андростеноном у високих концентраціях, ніж те, що стоїть поряд, але без цього запаху, а у чоловіків спостерігався протилежний вибір у більшості випадків. Отже, одержані дані дозволяють оцінити андростенол як унікальний феромон, що привертає увагу як чоловіків, так і жінок, але не викликає сексуального приваблення.

3 α - і 3 β -діоли (андростандіоли). Одним із основних етапів біотрансформації андрогенів у тканинах є перетворення А-н і Т під дією 5 α -редуктази в андростандіоли і ДГТ. При цьому спостерігається периферична конверсія Т в 5 α -ДГТ, яка контролюється 5 α -редуктазою (Wilson J.D., 2001). Проте внаслідок швидкого клітинного метаболізму і високої афінності до тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (ТЕЗГ) рівні ДГТ у плазмі крові не відображають ефектів периферичних андрогенів. У подальшому ДГТ відновлюється до 5 α -андростан-3 α ,17 β -діолу (3 α -андростандіол) і 5 α -андростан-3 β ,17 β -діолу (3 β -андростандіол) (Milwich L. et al., 1992). Потім 3 α і 3 β -ізмери андростандіолу зазнають кон'югації з глюкуроновою кислотою. У сечі людини можна виявити як вільні 3 α - і 3 β -діоли, так і їх кон'югати.

Згідно з даними літератури біосинтез 5 α - і 5 β -андростандіолів відбувається двома шляхами: при відновленні 17-КС — А і Е — у відповідні діоли, а також при прямому перетворенні Т в 5 α - і 5 β -андростандіоли, без стадії утворення 17-КС (Baulieu E.E. et al., 1961).

Отже, до 1/3 загальної концентрації андрогенів можуть становити 5 α -відновлені андрогени (5 α -андрогени). Найбільший інтерес з них, окрім ДГТ як най-

активнішого природного андрогену, становлять 3α - 3β -діоли, оскільки їх кількісні зміни у крові чи в певних тканинах виявилися найбільш інформативними при деяких захворюваннях. Особливо це стосується 3α -діолу. З віком вміст 3β -діолу в крові знижується, а 3α -діолу або не змінюється, або знижується незначно. Припускають, що в багатьох клітинах-мішенях 3α -діоли виконують функцію андрогенного «депо», з якого швидко утворюється найбільш активний андроген — ДГТ, а останній легко перетворюється на 3α -діол. У більшості тканин активність 3α -гідроксистероїдоксидоредуктази (ГСОР) дуже висока і реакція перетворення ДГТ у 3α -діол легко набуває зворотності. Від того, в який бік зрушена рівновага, залежать, ймовірно, багато процесів при певних патологіях (Дегтярь В.Г., 1991). Встановлено, що андрогенна активність 3α -діолу достатньо висока (Гончаров Н.П. і соавт., 2004), а 3β -діолу — дуже низька. Рівень 3α -діолу знижується після супресії надниркових залоз глюкокортикоїдами, що підтверджує їх важливий внесок в утворення цих метаболітів. Також на них впливають оваріальні попередники, в основному А-н і Т (Дегтярь В.Г., 1992).

Певний внесок у складний механізм впливу 3α - і 3β -діолів в організмі людини може вносити і взаємодія цих андрогенів з білками крові: спорідненість їх до ТЕЗГ значно вища, ніж у Т і ДГТ, а до альбуміну майже однакова.

На сьогодні особлива увага приділяється 3α -андростандіолу глюкуроніду, який є важливим маркером активності 5α -редуктази (Vermeulen A., Giagulli V.A., 1991; Wilson J.D., 2001; Wilson J.D. et al., 2002). Деякі автори розглядають його як критерій андрогенної насиченості й формування активних андрогенів у периферичних тканинах (Deslypere J.P. et al., 1982). Так, у тканинах-мішенях, до яких належать і волосяні фолікули, Т і А-н можуть утворюватися безпосередньо з ДГЕА, а також з 3α - і 3β -діолів (Moore A. et al., 1983). Визначенню 3α -андростандіолу глюкуроніду у чоловіків надається меншого значення, враховуючи що у них основним його попередником є Т (70%), а 30% утворюється з ДГЕА-С (Laaksonen D.E. et al., 2004). У жінок же він є важливим показником дії андрогенів, який утворюється переважно з ДГЕА-С (90%) (Paulson R.J. et al., 1986; Giagulli V.A. et al., 1989; Labrie F. et al., 2006). Продемонстрована пряма кореляція між 3α -діолом глюкуронідом і 5α -редуктазою у здорових жінок і у жінок з гірсутизмом. У останніх його концентрація в крові корелює з клінічними проявами гірсутизму (Horton R. et al., 1982; Scanlon M.J. et al., 1988; Giagulli V.A. et al., 1991; Falsetti L. et al., 1998). Встановлено, що у цих жінок підвищується швидкість метаболічного кліренсу Т внаслідок посилення периферичного обміну, який відображається в підвищеній концентрації та екскреції 5α -відновлених метаболітів, таких, як 5α -андростан- 3α , 17β -діол (Ruutiainen K. et al., 1985; Muller L.M., Phillipou G., 1988; Gilad S. et al., 1994; Falsetti L. et al., 1998).

Встановлено, що швидкість утворення 3α -діолу з ДГТ у жінок з гірсутизмом майже така, як у чоловіків у нормі, а швидкість утворення 3β -діолу може не відрізнятися від відповідних значень контрольних жінок. Ймовірно, внаслідок цього саме 3α -діол був

запропонований як маркер наявності гірсутизму. Вважається, що його концентрація в крові — прийнятний показник при проведенні диференціальної діагностики ідіопатичного гірсутизму, оскільки, як вже зазначалося, встановлена кореляція між активністю 5α -редуктази у шкірі (гіперандрогенізація, гіперчутливість) і концентрацією цього андрогену в крові (Kuttann F. et al., 1977; Escobar-Morreale H.F. et al., 1997; Cibula D. et al., 2000; Mueller A. et al., 2007).

Гіперандрогенізація у жінок також визначається особливостями вісцеральної жирової тканини. Унікальність метаболізму вісцерального жиру підтверджується дослідженнями активності ферментів: 17β -HSD, яка каталізує перетворення А-н в Т, і 3α -гідроксистероїддегідрогенази (3α -HSD), яка інактивує ДГТ. Показано (Blouin K. et al., 2006), що активність 17β -HSD значно вища у вісцеральних, ніж у підшкірних черевних преадипоцитах. Швидкість перетворення А-н в Т перевершує за інтенсивністю конверсію А-н в естрон. У вісцеральних преадипоцитах активність 3α -HSD перевищує активність 17β -HSD у 13 разів. При цьому інактивація андрогенів за допомогою ферменту 3α -HSD в 1,7 раза вища у пацієнток з вісцеральним ожирінням, ніж без нього. Таким чином, вісцеральна жирова тканина жінок може бути істотно андрогенізована, при цьому вміст Т, що підвищується, залежить від ступеня центрального ожиріння. Проте продукція андрогенів самою жировою тканиною не відображається на рівні Т. На думку вчених, «місцева гіперандрогенія» не поширюється на організм в цілому внаслідок метаболізму Т в печінці та локальної інактивації андрогенів (Corbould A.M. et al., 2002).

У жінок з андрогенною алопецією відзначають підвищений рівень вільного Т, дельта-5-андростендіолу, 3-альфа-андростандіолу, ДГЕА-С (Juricskay S., Telegdy E., 2000).

Взаємозв'язок між гіперандрогенією та ЦД відзначали ще у 1921 р. С. Achard та J. Thiers. Вони описали підвищений рівень андрогенів у жінок з ожирінням та ЦД 2-го типу і назвали цей стан «діабетом бородатих жінок». Згодом виявили, що у жінок із синдромом полікістозних яєчників (СПЯ) і гіперандрогенією визначалася базальна та глюкозостимульована гіперінсулінемія, якої не спостерігали у жінок контрольної групи з однаковою масою тіла, що зумовлювало наявність інсулінорезистентності (ІР). Встановлена пряма залежність між рівнями інсуліну і андрогенів. Висловлене припущення, що причиною гіперандрогенії може бути гіперінсулінемія. Сполучення гіперандрогенії та ІР назвали HAIR (hyperandrogenism/HA, insulin resistance/IR)-синдромом, який зафіксовано приблизно у 50% хворих із СПЯ (Coleman D.L., 1988). У 5% з них він супроводжується чорним акантозом губ, який є дерматологічним маркером тяжкої ІР (HAIR-AN (acanthosis nigricans/AN)-синдромом) (Barbieri R.L., Ryan K.J., 1983).

Важливе значення має порушення метаболізму андрогенів у хворих з аденомою і раком передміхурової залози. На сьогодні не виявлено принципів відмінностей щодо концентрації в крові хворих ан-

дрогенів, естрогенів, гормонів гіпофізу або ТЕЗГ порівняно із здоровими чоловіками. Проте за наявності вищезгаданих захворювань у передміхуровій залозі можуть накопичуватися значні кількості ДГТ і 3 α -діолу, а вміст 3 β -діолу в 5–6 разів може перевищувати його концентрацію в крові (Imperato-McGinley J. et al., 1985), що свідчить про певну «функціональну необхідність» цього андрогену. Ймовірно, внаслідок цього багато дослідників припускають, що причини виникнення хвороби закладені в самій залозі, тобто її функціональна активність залежить не стільки від концентрації андрогенів в крові, скільки від активності в ній ферментів біотрансформації андрогенів. Вважають, що для патології передміхурової залози характерне накопичення у тканині ДГТ як наслідок зміни активності 3 α (β)-ГСОР (Bartsch G. et al., 2000).

Досі немає остаточної єдиної думки про роль 3 α - і 3 β -діолів у патології передміхурової залози. Ряд авторів вважають, що концентрація діолів у клітинах залози при патологічних станах може лишатися без змін і більш суттєвим є співвідношення ДГТ/діоли. З сучасних позицій патогенез гіперплазії передміхурової залози розглядається так: під впливом навіть невеликих гормональних коливань підвищується активність 5 α -редуктази, що призводить до утворення великої кількості ДГТ, який не метаболізується в потрібних концентраціях в андростендіол внаслідок низької активності 3 α - і 17 β -редуктази (Lipsett M.V., 1971). Велика його кількість зв'язується з андрогенним рецептором, утворюючи ДГТ-рецепторний комплекс, який, проникаючи в ядро клітини, включається в геном, викликаючи посилене розмноження клітин. Клінічно це проявляється набряком простати, стисненням уретри, спазмом, запаленням.

Низький вміст андростендіолу супроводжується нічною поліурією, імперативними позивами, утрудненим сечовипусканням. Висловлена гіпотеза про те, що андростендіол є біологічним блокатормом α_1 -адренорецепторів, що визначає оптимальні умови функціонування замикального апарату шийки сечового міхура. Непрямим доказом цього є позитивний результат від застосування селективних блокатормів α_1 -адренорецепторів у осіб з доброякісною гіперплазією передміхурової залози.

На сьогодні вважається, що кон'юговані метаболіти 5 α -ДГТ, включаючи андростерон глюкуронід, андростан-3 α ,17 β -діол глюкуронід, андростан-3 β ,17 β -діол глюкуронід і андростерон сульфат, є основними стероїдами, які відображають загальний пул андрогенів як у чоловіків, так і у жінок (Дегтярь В.Г., 1992).

7 α -гідрокси-дегідропіандростерон (7 α -ОН-ДГЕА). У 1954 р. з біологічних середовищ людини вперше було виділено 7-кетто-ДГЕА (Coleman D.L. et al., 1984a). Дещо пізніше з тканини надниркових залоз, уражених карциномою, а також із сечі тієї ж особи ізольовано та ідентифіковано 7-гідрокси-ДГЕА (Coleman D.L., 1985). Утворення останнього відбувається за участю ферменту 7 α -гідроксилази, яка належить до сімейства цитохромів P450. При навантаженні високими дозами ДГЕА його 7-гідрокси похідне було виділено з сечі здорових людей і тим самим продемонстрована можливість реакції гідроксилювання *in vivo* в положенні

7 стероїдної молекули (Inano H. et al., 1970). Пізніше аналогічний процес гідроксилювання виявлено в різних органах і тканинах, таких як надниркові залози, яєчники, епідидиміс, передміхурова залоза, шкіра тощо (Khalil M.W. et al., 1994). У 1961 р. підтверджена наявність 7-кетто-ДГЕА у плазмі людини (Starka L., Hample R., 1964), а у 1969 р. — у крові, що відтікала безпосередньо від надниркових залоз. Одночасно виділено 7-кеттохолестерин, що довело можливість секреції 7-кетто-ДГЕА клітинами кіркового шару надниркових залоз (Gontscharow N.P. et al., 1969; Coleman D.L. et al., 1984b).

У фундаментальних дослідженнях щодо метаболізму і біотрансформації ДГЕА залежно від виду і статі тварин, з використанням міченого тритієм стероїду встановлено, що у самок щурів основними метаболітами ³H-ДГЕА, які наявні в сечі, крові та жовчі, є гідрокси похідні ДГЕА в положеннях 7 і 16. У самців щурів домінуючими продуктами є полярні метаболіти ДГЕА (Гончаров Н.П. і соавт., 2004).

Певний інтерес до 7 α -ОН-ДГЕА посилюється з появою численних публікацій щодо імунопротекторної ролі ДГЕА, де він розглядається за своїми біологічними ефектами як антигормон щодо дії кортизолу на різні системи організму і перш за все на імунну систему та мозок. На моделі антиген — антитіло *in vivo* у мишей показано, що 7 α -гідрокси похідні стимулюють продукцію антитіл більш виражено порівняно з їх нативними формами, тобто ДГЕА і прегненолоном. Автори цієї роботи пояснюють виявлений дозозалежний ефект на імунну систему паракринними і аутокринними механізмами дії 7 α -гідрокси похідних. Біологічна дія в цьому випадку визначається насамперед активністю 7 α -гідроксилази в тканинах-мішенях (Morfin R., Courchay G., 1994).

На моделі адипоцитів продемонстрована здатність глюкокортикоїдів підвищувати активність 7 α -гідроксилази. Утворення 7 α -ОН-ДГЕА забезпечує захисну антиглюкокортикоїдну дію на клітину (Гончаров Н.П. і соавт., 2004).

6 β -гідрокси похідні стероїдів. Встановлено, що 6 β -гідрокси похідне похідне А-н впливає на ретенцію натрію і діє як гіпертензіогенний агент у щурів. Дослідники визначили його як біологічно активний стероїд, який регулює ренін-ангіотензинову систему у чоловіків (Sekihara H., 1982a, b; Sekihara H., 1983; Sekihara H., 1984).

Фермент 6 β -гідроксилаза локалізується в надниркових залозах, плаценті, нирках, шкірі та рогівці людини, а також у печінці щурів (Maschler I. et al., 1983). Поки не знайдено пояснення значенню реакцій гідроксилювання в положенні у 6-го атома вуглецю стероїдної молекули. Деякі автори спостерігали у щурів зменшення індукції триптофанпіролази печінки під впливом 6 β -оксигідрокортизолу (Тронько Н.Д., 1982).

Встановлено, що надлишок глюкокортикоїдів може підвищувати внутрішньоочний тиск, особливо у хворих з первинною глаукомою, що пов'язано з порушенням відтоку рідини. Добова динаміка секреції кортизолу відбувається паралельно з коливаннями внутрішньоочного тиску (Гончаров Н.П., Колесникова Г.С.,

2002). Крім того, відомо, що кортизол в незначних кількостях здатний перетворюватися на 6 β -гідроксикортизол, біологічна роль якого поки остаточно не з'ясована, відоме лише його значення для дітей раннього віку, у яких механізм естерифікації молекули стероїдів ще не сформований (Гончаров Н.П., Колесникова Г.С., 2002). На нашу думку, наявність 6 β -гідроксилазної системи у тканинах ока є додатковим засобом знешкодження кортизолу (поряд із 11 β -гідроксилуванням) для запобігання підвищенню внутрішньоочного тиску і виникненню глаукоми. Визначено ряд терапевтичних препаратів, які підсилюють утворення 6 β -гідроксикортизолу. До них належить мітотан, орнітин, рифаміцин, аміноглутетимід і барбітурати.

Тривале застосування глюкокортикоїдів у високих дозах також спричиняє формування катаракти, що частково може бути пояснено тим, що молекула стероїду ковалентно зв'язується з білками кристалика.

Доведено, що 6 β -гідроксилування — важлива реакція метаболізму тетрагідрокортизолу (tetrahydrocortisol/ТНФ) у бабуїнів (Setchell K.D., 1976), а також у чоловіків та жінок. Встановлено, що 6 β -гідроксиТНФ підвищується у вагітних у III триместр (Cumming D.C. et al., 1981). Значення цих перетворень ще не з'ясоване.

Аналіз наведених даних літератури дозволяє припустити, що основні метаболіти андрогенів можуть брати участь у регуляції показників ліпідного (А, 5 α -ДГТ, 3 α -діоли) та вуглеводного (Е) обміну при ЦД 2-го типу; 6 β -похідні можуть впливати на артеріальний тиск, а метаболіти ДГЕА — на імунологічні показники та обмін кортизолу. Однак питанню участі метаболітів андрогенів у формуванні патологічних процесів, характерних для ЦД 2-го типу, у наукових дослідженнях не приділялося достатньої уваги, особливо з урахуванням нових поглядів на зв'язок розвитку зазначеного захворювання з порушенням чутливості до інсуліну і проявами метаболічного синдрому. При дослідженні фракційного вмісту 17-КС в сечі здорових осіб і хворих на ЦД 2-го типу вдалося встановити чіткі відмінності у зміні окремих фракцій залежно від статі. Так, у здорових чоловіків вміст усіх фракцій, за винятком 11-оксигіохоланолону, був вищим, ніж у жінок. Особливо значна різниця встановлена для А, А-н та Е. Це пов'язано із загальним превалюванням у чоловіків 17-КС, оскільки відсоткове співвідношення фракцій (окрім А) у них майже не відрізняється. У хворих на ЦД 2-го типу водночас з кількісними змінами відзначали також якісні порушення: знижувалося співвідношення між фракціями А і Е.

Клінічні та експериментальні дослідження демонструють, що в розвитку ЦД важлива роль належить функціональному стану надниркових залоз. За цієї ендокринної патології фізіологічна рівновага між інсуліном і глюкокортикоїдами змінюється — спостерігається зсув у бік останніх. Одним із чинників цього є порушення обміну кортикостероїдів. У щурів і собак з алоксановим діабетом знижується активність ферментів, які беруть участь у відновленні подвійного зв'язку кільця-А кортикостероїдів, особливо мікросомальної $\Delta 4$ -5 α -редуктази, чим і пояснюється зменшення утворення тетрагідропохідних кортизолу. Введення інсуліну тваринам при цьому підвищувало

активність ферментів, поновлюючих глюкокортикоїди (Тронько Н.Д., 1982). В інших дослідженнях підсадка клітинної культури підшлункової залози ембріонів щурів тваринам того ж виду з алоксановим діабетом нормалізувала показники вуглеводного обміну, а метаболізм глюкокортикоїдів у печінці експериментальних тварин не відрізнявся від показників контрольної групи. Додавання інсуліну до клітинної культури печінки курячих ембріонів підсилювало утворення відновленого продукту гідрокортизону — тетрагідрокортизону (tetrahydrocortisone/ТНЕ). Зазначені результати досліджень підтвердили висловлене припущення, що порушення обміну стероїдів відбувається внаслідок зміни вуглеводного обміну (Тронько Н.Д., 1982).

Необхідно відзначити, що описані в літературі дані щодо особливостей метаболізму андрогенів при ЦД одержані тоді, коли не існувало класифікації захворювання на 1-й і 2-й тип, а порушення чутливості до інсуліну не розглядалося як провідний чинник розвитку патологічних змін. Не враховувалися також статеві особливості виявлених змін та їх взаємозв'язок з фракційним складом тестостерону. Для вирішення цих питань нами проведено спеціальні дослідження, результати яких викладені далі (Демченко С.В., 1972; Alasandro M. et al, 1982).

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ Об'єкт і методи дослідження

Обстежені 45 осіб, із яких 28 — хворі на ЦД 2-го типу та 17 — контрольна група. Співвідношення жінки/чоловіки становило 7:21 і 9:8 відповідно. Тривалість захворювання в середньому — 5,57 \pm 2,23 року. У табл. 1 наведено клініко-біохімічну характеристику груп.

Показник	Жінки		Чоловіки	
	Контроль-на група (n=9)	Хворі на ЦД 2-го типу (n=7)	Контроль-на група (n=8)	Хворі на ЦД 2-го типу (n=21)
Вік, років	56,55 \pm 2,23	62,28 \pm 2,52	60,25 \pm 4,47	55,55 \pm 1,80
Індекс маси тіла, кг/м ²	30,77 \pm 1,14	32,29 \pm 1,53	30,21 \pm 1,18	31,38 \pm 1,58
Систолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	139,56 \pm 6,49	147,14 \pm 8,92	145,62 \pm 5,78	142,80 \pm 7,26
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт. ст.	80,33 \pm 2,12	82,85 \pm 5,10	88,75 \pm 3,98	90,57 \pm 2,76
Глікемія натще, ммоль/л	5,10 \pm 0,05	10,95 \pm 0,43*	4,53 \pm 0,18	8,94 \pm 0,54*
Інсулін натще, мкОд/мл	6,28 \pm 1,01	5,35 \pm 0,82	7,14 \pm 1,68	9,45 \pm 1,88
HOMA-IR	1,42 \pm 0,22	2,62 \pm 0,44*	1,40 \pm 0,29	3,57 \pm 0,63*

*p<0,05 щодо контрольної групи; HOMA-IR – індекс інсулінорезистентності HOMA (homeostasis model assessment of insulin resistance).

Дослідження проводили у стані суб- та декомпенсації вуглеводного обміну в перші дні госпіталізації.

Хворі перебували на традиційній фармакотерапії — таблетовані гіпоглікемізуючі препарати метфор-

мін, гліклазид, гліметірид. Жоден пацієнт не отримував гормональних препаратів.

Стан компенсації ЦД 2-го типу встановлювали шляхом визначення глікемії, добової глюкозурії, рівня глікозильованого гемоглобіну та оцінки клінічних ознак захворювання.

Вміст загального імунореактивного інсуліну визначали за допомогою наборів «Insulin IRMA kit» (Immunotech, Чехія).

Розрахунок найбільш широко вживаного показника НОМА-IR (Homeostasis model assessment) для оцінки інсулінорезистентності обчислювали за значенням глікемії та інсулінемії натще (Bonora E. et al., 2000).

З метою вивчення особливостей андрогенного балансу в організмі визначали у сироватці крові вміст загального Т та ТЕЗГ за допомогою стандартних наборів (Immunotech). Індекс вільного Т обчислювали як відношення вмісту загального Т до ТЕЗГ, помножене на 100. Фракційний склад Т у крові визначали розрахунковим методом (Vermeulen A. et al., 1999).

Фракційне визначення 17-КС проводили методом В.П. Комісаренка і В.Н. Демченко (1974) з використанням адсорбційної хроматографії на тонкому шарі окису алюмінію. Після двомірної хроматографії в системі метилхлорид-етилацетат (80:1) і етанол-гексан-бензол (3:27:70) виділяли основні чотири фракції 17-КС: 11-оксигеновані 17-КС, Е, А і ДГЕА. Оскільки статеві гормони утворюються не лише в гонадах, а й в надниркових залозах, а також у периферичних тканинах із своїх найближчих попередників, то рівень статевих гормонів і їх метаболітів в сечі не зовсім точно відображає гормональну активність лише статевих залоз. Він може слугувати інтегральним показником андрогенної забезпеченості організму в цілому.

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми OriginPro 7.0 на комп'ютері Pentium III з використанням критерію Стьюдента (t) та визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували за допомогою коефіцієнта Пірсона, використовуючи стандартний пакет аналізу даних програми Microsoft Excel.

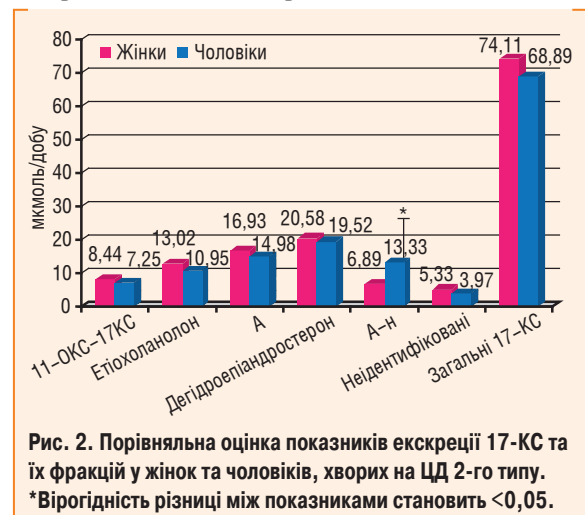
Результати та їх обговорення

У всіх обстежених хворих на ЦД 2-го типу визначено підвищення екскреції з сечею фракцій 17-КС: Е, А, ДГЕА порівняно з відповідними контрольними групами, що отримало статистичне підтвердження у чоловіків ($p < 0,05$). Зауважимо, що вміст загальних 17-КС, 11-ОКС-17КС, А-н та неідентифікованих фракцій у хворих також перевищував такі у здорових осіб, але статистичної значущості не зафіксовано ($p > 0,05$). Підвищення екскреції фракції 11-ОКС-17КС і ДГЕА з сечею свідчить про стимуляцію функції кори надниркових залоз. Відомо, що ця фракція, як прийнято вважати, не є андрогенною, а утворюється переважно під час метаболізму кортизолу і кортизону та частково відображає глюкокортикоїдну функцію кори надниркових залоз. Активізація останньої підтверджується підвищенням рівня екскреції А-н, який у людей

похилого віку може бути лише надниркового походження. При цьому його екскреція у чоловіків значно вища, ніж у жінок, у яких остання підвищувалась при ЦД 2-го типу.

Подальший аналіз даних засвідчив, що підвищення вмісту вищезазначених фракцій спостерігається за рахунок тієї частини обстежених, в якій встановлено порушення чутливості до інсуліну. У хворих же з нормальною чутливістю до інсуліну статистично значущих змін у вмісті 17-КС та їх фракцій порівняно з контрольною групою не зафіксовано.

Екскреція всіх фракцій 17-КС (окрім А-н) була дещо вищою у жінок, ніж у чоловіків (статистично незначущо), що відповідає даним інших дослідників (Zumoff B.V. et al., 1980) (рис. 2). Водночас існують роботи, в яких зафіксовано більш високий рівень метаболітів андрогенів у чоловіків (Shamim W. et al., 2000). На наш погляд, статеві особливості екскреції 17-КС залежать переважно від віку досліджуваних. Так, у геропаузальний період, коли в організмі переважує вплив саме гормонів надниркового походження, у жінок відзначають андрогенізацію і підвищення екскреції метаболітів андрогенів.



Співвідношення Е/А в усіх групах чоловіків і жінок не відрізнялося від показників відповідних контрольних груп. Співвідношення суми 11-ОКС-17КС+ДГЕА до суми Е+А також не мало суттєвих відмінностей поміж групами. Відомо, що 5 α -похідні Т у чоловіків утворюються в більшій кількості, ніж у жінок (Покровский Б.В., 1976). Проте у нашому дослідженні такої закономірності не спостерігалось. Тобто можна говорити про певну «фемінізацію» обміну андрогенів у досліджуваних чоловіків.

Аналізуючи андрогенну забезпеченість організму обстежених хворих встановлено, що рівні загального Т, вільного Т, біодоступного Т, ТЕЗГ та індекс вільного Т (ІВТ) не виходили за межі фізіологічних значень як у чоловіків, так і жінок. Слід зауважити, що зміни балансу метаболітів андрогенів у обстеженого контингенту хворих та здорових осіб похилого віку супроводжувалися нівелюванням статевих відмінностей у концентрації ТЕЗГ у плазмі крові. Відомо, що значення цього показника в репродуктивний період життя вище у жінок, в той час як у наших дослідженнях такої різниці не зафіксовано.

Під час визначення наявності кореляційного зв'язку між вмістом андрогенів у плазмі крові та їх екскрецією з сечею виявлено певні особливості, зумовлені різним станом чутливості периферичних тканин до інсуліну у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу. Зокрема встановлено, що у всіх обстежених Е, А та неідентифіковані фракції позитивно корелюють з ІВТ, окрім цього дві останні вищезазначені фракції мають виражену негативну кореляцію з вмістом ТЕЗГ також у всього діабетичного загалу чоловіків. Однак зафіксовані й відмінності: 11-ОКС-17КС та ДГЕА мають виражену позитивну кореляцію з ІВТ лише у хворих з непорушеною чутливістю до інсуліну, а загальні 17-КС та А-н мають аналогічний зв'язок лише у осіб з ІР (табл. 2).

При проведенні подальшого кореляційного аналізу у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу з непорушеною чутливістю до інсуліну, встановлено достовірний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом фракцій 17-КС (окрім А-н) з тривалістю захворювання, рівнем глікемії та віком хворих. У осіб з ІР відзначали зв'язок лише між ДГЕА та рівнем глікемії ($r=0,552$, $p<0,05$), а також між А-н та віком хворих ($r=-0,791$, $p<0,005$).

Зауважимо, що у жінок жодних кореляцій не зафіксовано між ступенем компенсації вуглеводного обміну та фракціями 17-КС, на протипагу деяким опублікованим раніше повідомленням. Встановлено зв'язок між вмістом 11-ОКС-17КС та віком хворих жінок ($r=-0,719$, $p<0,05$), між Е, А, ДГЕА і тривалістю захворювання ($r=-0,620$, $r=-0,718$, $r=0,732$, $p<0,05$), а також рівнем ТЕЗГ ($r=0,699$, $r=0,829$, $r=0,873$, $p<0,05$). У контрольній групі жінок встановлено прямий кореляційний зв'язок між Е та рівнем ТЕЗГ ($r=0,589$, $p<0,05$), а також між ДГЕА та вмістом інсуліну і показником НОМА-ІР ($r=0,636$, $r=0,651$, $p<0,05$ відповідно). Можна припустити, що у здорових жінок на екскрецію окремих фракцій метаболітів тестостерону переважно впливають зміни концентрації інсуліну в крові та чутливості тканин до нього, на відміну від хворих на ЦД 2-го типу, у яких цей вплив визначається здебільшого коливаннями вмісту андрогенів, зокрема ТЕЗГ, а також тривалістю захворювання.

ВИСНОВКИ

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено, що наявність ЦД позначається на екскреції практично всіх метаболітів андрогенів як у чоловіків, так і жінок. Спостерігається підвищення екскреції сумарних 17-КС та окремих фракцій (А, Е, ДГЕА) в сечі хворих порівняно з відповідними групами здо-

рових осіб. При цьому секреція 5 α -А в сечі щодо 5 β -Е не змінювалася незалежно від чутливості до інсуліну. Ці дані свідчать про те, що відбувається активація як 5 α -редуктази, що локалізована в мікросомальній фракції, так і цитоплазматичної β -редуктази.

Відсутність змін у рівнях усіх циркулюючих фракцій Т у чоловіків і жінок, хворих на ЦД 2-го типу, і тенденція до підвищення екскреції стероїдів надниркового походження може свідчити про перетворення останніх в андрогени в тканинах-мішенях, що не відображається на показниках циркулюючих форм. Висловлене припущення підтверджується підвищенням рівнів метаболітів андрогенів, що особливо виражено у жінок, хворих на ЦД 2-го типу. У них також виявлено підвищення екскреції А-н. Як ми вже зазначали в огляді, тканинне перетворення гормонів в активну форму має важливе значення у фізіологічних та паталогічних процесах і привертає увагу багатьох дослідників. Такі перетворення гормонів супроводжуються підвищенням концентрації їх метаболітів у крові та сечі при незмінній концентрації гормонів у крові. Враховуючи методичну складність вивчення тканинних перетворень гормонів, показники екскреції їх метаболітів використовують для характеристики цих процесів. При цьому в крові може підвищуватися рівень гормонів — попередників біологічно активних тканинних форм. Можна вважати, що такий стан спостерігається в наших дослідженнях у жінок, хворих на ЦД 2-го типу у стані декомпенсації з непорушеною чутливістю до інсуліну і нормальною інсулінемією. Можна прогнозувати певні зміни в андрогенному забезпеченні чоловіків і жінок з ЦД 2-го типу, при прогресуванні захворювання, підвищенні інсулінорезистентності та гіперінсулінемії. Відомо, що у хворих на ЦД 2-го типу з гіперінсулінемією рівень ДГЕА у крові значно знижується порівняно з хворими з нормальним рівнем інсуліну, а також із контрольною групою досліджуваних (Lavallee B. et al., 1997; Yamaguchi Y. et al., 1998). Тобто можна вважати, що не рівень глікемії впливає на показники екскреції андрогенів, а рівень інсуліну у циркуляції.

Результати наших досліджень підтверджують дані ряду авторів і доповнюють їх в тому відношенні, що у зміні метаболізму андрогенів при ЦД 2-го типу важливе значення має фактор чутливості до інсуліну. Мабуть, зміна якісних взаємовідносин між стероїдами певним чином пов'язана з секреторною діяльністю кори надниркових залоз, яка у хворих на ЦД похилого віку є переважним джерелом статевих гормонів.

Одержані дані свідчать про можливість внеску зміненого обміну стероїдів у патогенез метаболічних

Таблиця 2

Взаємозв'язок між ІВТ, ТЕЗГ та вмістом у сечі фракцій 17-КС у чоловіків, хворих на ЦД 2-го типу								
Фракція, мкмоль/добу	ІВТ, %	р	ТЕЗГ,	р	ІВТ, %	р	ТЕЗГ,	р
	г		нмоль/л		г		нмоль/л	
	3 непорушеною чутливістю до інсуліну (n=13)				3 ІР (n=8)			
11-ОКС-17КС	0,552	<0,025	-0,434	>0,05	0,331	>0,05	-0,160	>0,05
Е	0,573	<0,025	-0,300	>0,05	0,768	<0,005	-0,534	>0,05
А	0,519	<0,025	-0,457	<0,05	0,713	<0,025	-0,640	<0,025
ДГЕА	0,518	<0,025	-0,425	>0,05	0,501	>0,05	-0,294	>0,05
А-н	-0,272	>0,05	+0,266	>0,05	0,655	<0,025	-0,522	>0,05
Неідентифіковані фракції	0,499	<0,05	-0,521	<0,025	0,745	<0,01	-0,630	<0,05
Загальні 17-КС	0,424	>0,05	-0,308	>0,05	0,628	<0,05	-0,376	>0,05

та андрогенних порушень у хворих на ЦД 2-го типу похилого віку залежно від чутливості до інсуліну. Тому терапевтична тактика при лікуванні ускладнень цього захворювання має включати засоби, спрямовані не лише на нормалізацію вуглеводного обміну, а й на корекцію зміненого балансу та метаболізму андрогенів надниркового походження.

ЛІТЕРАТУРА

- Аметов А.С., Заваденко Н.Н., Темин П.А.** (1988) Обмен половых стероидных гормонов при различных физиологических и патологических состояниях скелетных мышц: обзор. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 88(3): 125–131.
- Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Калинин С.Ю. и др.** (2001) Метаболизм андрогенов у мужчин, больных сахарным диабетом типа 1. Пробл. эндокринологии, 47(4): 23–26.
- Гончаров Н.П., Кацяя Г.В., Нижник А.Н.** (2004) Формула жизни. Дегидроэпиандростерон: свойства, метаболизм, биологическое значение. Адаманть, Москва, 159 с.
- Гончаров Н.П., Колесникова Г.С.** (2002) Кортикостероиды: метаболизм, механизм действия и клиническое применение. Адаманть, Москва, 180 с.
- Дегтярь В.Г.** (1991) Метаболизм природных андрогенов и их действие на ткани-мишени половых стероидов. Автореф. ... д-ра хим. наук. Москва, 49 с.
- Дегтярь В.Г.** (1992) Образование и роль 5 α -восстановленных андрогенов у человека. Пробл. эндокринологии, 3: 55–59.
- Дедов И.И., Калинин С.Ю.** (2006) Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. Практическая медицина, Москва, 239 с.
- Демченко С.В.** (1972) Функциональное состояние системы гипофиз — половые железы у здоровых и больных сахарным диабетом мужчин: Автореф. ... канд. мед. наук. Харьков, 18 с.
- Комисаренко В.П., Демченко В.Н.** (1974) Количественное определение 8 важнейших фракций 17-кетостероидов с помощью двумерной тонкослойной хроматографии в моче человека. Лабор. дело, 2: 73–76.
- Крехова М.А., Чехранова М.К.** (1969) Превращение тестостерона и возможное участие его метаболитов в регуляции обмена холестерина у кроликов. В кн.: Современные вопросы эндокринологии, № 3. Медицина, Москва, с. 167–176.
- Мейнуоринг У.** (1979) Механизмы действия андрогенов. (Пер. с англ.) Мир, Москва, 224 с.
- Покровский Б.В.** (1976) Половые гормоны. В кн.: Б.П. Покровский. Биохимия гормонов и гормональной регуляции. Наука, Москва, с. 246–299.
- Розен В.Б., Матарадзе Г.Д., Смирнова О.В., Смирнов А.Н.** (1991) Половая дифференцировка функций печени. Медицина, Москва, 336 с.
- Романишин Я.М., Десв В.А.** (1997) Патогенетичне значення міжгормональних відношень андрогенів та глюкокортикоїдів при неендокринній патології. Лаб. діагностика, 2: 3–6.
- Старкова Н.Т.** (1973) Основы клинической андрологии. Медицина, Москва, 391 с.
- Тронько Н.Д.** (1982) Обмен стероидных гормонов при эндокринной патологии. Здоров'я, Киев, 94 с.
- Шаркевич И.Н.** (1979) Метаболиты тестостерона как фактор регуляции жирно-липидного обмена. Автореф. ... д-ра биол. наук. Киев, 46 с.
- Achard C., Thiers J.** (1921) Le virilisme pileaire et son association a l'insuffisance glycolytique (diabete des femmes a barb). Bull. Acad. Natl. Med., 86: 51–64.
- Alasandro M., Wiesler D., Rhodes G., Novotny M.** (1982) Quantitative alterations of steroid urinary profiles associated with diabetes mellitus. Clin. Chim. Acta., 126(3): 243–255.
- Ambrus J.L., Ambrus C.M., Gahwyler M.E. et al.** (2004) Studies on the radioprotective effect of etiocholanolone. J. Med., 35(1–6): 75–86.
- Axelson M., Cronholm T., Sahlberg B.L., Sjövall J.** (1981) Changes in the metabolic profile of steroids in urine during ethanol metabolism in man. J. Steroid. Biochem., 14(2): 155–159.
- Barbaccia M.L., Lello S., Sidiropoulou T. et al.** (2000) Plasma 5 α -androstane-3 α , 17 β -diol, an endogenous steroid that positively modulates GABA(A) receptor function, and anxiety: a study in menopausal women. Psychoneuroendocrinology, 25(7): 659–675.
- Barbieri R.L., Ryan K.J.** (1983) Hyperandrogenism, insulin resistance, and acanthosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am. J. Obstet. Gynecol., 147(1): 90–101.
- Bartsch G., Rittmaster R.S., Klocker H.** (2000) Dihydrotestosterone and the concept of 5 α -reductase inhibition in human benign prostatic hyperplasia. Eur. Urol., 37(4): 367–380.
- Baulieu E.E., Emiliozzi R., Corpechot C.** (1961) Isolation in peripheral and adrenal venous blood of the ester sulfate of 5-androstene-3 β -ol-7,17-dione. Experientia, 17: 110–111.
- Besa E.C., Wolff S.M., Dale D.C., Gardner F.H.** (1977) Aetiocholanolone and prednisolone therapy in patients with severe bone-marrow failure. Lancet, 1(8014): 728–730.
- Bird C.E., Masters V., Clark A.F.** (1984) Dehydroepiandrosterone sulfate: kinetics of metabolism in normal young men and women. Clin. Invest. Med., 7(2): 119–122.
- Blouin K., Richard C., Belanger C. et al.** (2003) Local androgen inactivation in abdominal visceral adipose tissue. J. Clin. Endocrinol. Metab., 88(12): 5944–5950.
- Blouin K., Richard C., Brochu G. et al.** (2006) Androgen inactivation and steroid-converting enzyme expression in abdominal adipose tissue in men. J. Endocrinol., 191(3): 637–649.
- Bondy C.A.** (2006) Endogenous sex hormones and type 2 diabetes risk. JAMA., 296(2): 169–170.
- Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al.** (2000) Homeostasis model assessment closely mirrors the glucose clamp technique in the assessment of insulin sensitivity: studies in subjects with various degrees of glucose tolerance and insulin sensitivity. Diabetes Care, 23(1): 57–63.
- Bradlow H.L., Zumoff B., Fukushima D.K. et al.** (1973) Drug-induced alterations of steroid hormone metabolism in man. Ann. N. Y. Acad. Sci., 212: 148–155.
- Bremner E.A., Mainland J.D., Khan R.M., Sobel N.** (2003) The prevalence of androstenone anosmia. Chem. Senses, 28(5): 423–432.
- Cibula D., Hill M., Starka L.** (2000) The best correlation of the new index of hyperandrogenism with the grade of increased body hair. Eur. J. Endocrinol., 143(3): 405–408.
- Clark A.F., Carson G.D., Delory B. et al.** (1973) Effects of oestrogen administration on testosterone metabolism in normal men. Clin. Endocrinol. (Oxf.), 2(4): 361–368.
- Coleman D.L.** (1985) Antiobesity effects of etiocholanolones in diabetes (db), viable yellow (Avy), and normal mice. Endocrinology, 117(6): 2279–2283.
- Coleman D.L.** (1988) Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) and its metabolites in obese-hyperglycemic mutant mice. Prog. Clin. Biol. Res., 265: 161–175.
- Coleman D.L.** (1990) Hypoglycaemic action of the aetiocholanolones in mice. In: C.J. Bailey, P.R. Flatt (Eds.) New antidiabetic drugs. Smith-Gordon, London, pp. 191–196.
- Coleman D.L., Leiter E.H., Applezweig N.** (1984a) Therapeutic effects of dehydroepiandrosterone metabolites in diabetes mutant mice (C57BL/KsJ-db/db). Endocrinology, 115(1): 239–243.
- Coleman D.L., Schwizer R.W., Leiter E.H.** (1984b) Effect of genetic background on the therapeutic effects of dehydroepiandrosterone (DHEA) in diabetes-obesity mutants and in aged normal mice. Diabetes, 33(1): 26–32.
- Corbould A.M., Bawden M.J., Lavranos T.C. et al.** (2002) The effect of obesity on the ratio of type 3 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase mRNA to cytochrome P450 aromatase mRNA in subcutaneous abdominal and intra-abdominal adipose tissue of women. Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord., 26(2): 165–175.

- Cumming D.C., Love E.J., Lorscheider F.L.** (1981) 6 beta-Hydroxycortisol levels in maternal urine of pregnancies complicated by prematurity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 139(3): 250–253.
- Demowbray R.R.** (1963) Experience with atromid in various hypercholesterolaemic states and diabetes mellitus. *J. Atheroscler. Res.*, 3: 689–693.
- Deslypere J.P., Sayed A., Punjabi U. et al.** (1982) Plasma 5 alpha-androstane-3 alpha,17 beta-diol and urinary 5 alpha-androstane-3 alpha,17 beta-diol glucuronide, parameters of peripheral androgen action: a comparative study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54(2): 386–391.
- Dillard G.M., Bodel P.** (1970) Studies on steroid fever. II. Pyrogenic and anti-pyrogenic activity *in vitro* of some endogenous steroids of man. *J. Clin. Invest.*, 49(12): 2418–2426.
- Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S.** (2006) Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*, 295(11): 1288–1299.
- Dingman J.F., Jenkins W.H.** (1962) Dihydrotestosterone-hypocholesterolemic androgenic hormone. *Metabolism*, 11: 273–275.
- Driesen O., Voûte P.A. Jr, Vermeulen A.** (1968) A description of two brothers with permanently raised non-esterified aetiocholanolone blood level. *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*, 57(2): 177–186.
- Dufort I., Soucy P., Lacoste L., Luu-The V.** (2001) Comparative biosynthetic pathway of androstenol and androgens. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 77(4–5): 223–227.
- Escobar-Morreale H.F., Serrano-Gotarredona J., Garcia-Robles R. et al.** (1997) Mild adrenal and ovarian steroidogenic abnormalities in hirsute women without hyperandrogenemia: does idiopathic hirsutism exist? *Metabolism*, 46(8): 902–907.
- Essers U., Bleifeld W., Kaiser E.** (1971) Recurrent fever and raise of free etiocholanolone in the blood. Report on five patients. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 96(3): 107–110.
- Falsetti L., Rosina B., De Fusco D.** (1998) Serum levels of 3alpha-androstane diol glucuronide in hirsute and non hirsute women. *Eur. J. Endocrinol.*, 138(4): 421–424.
- Fehler I.** (1999) Secretory function of adrenal cortex in chronic alcoholism. *Med. Pregl.*, 52(6–8): 221–225.
- Fehér T., Halmly L.** (1968) The conjugating mechanism in a case of etiocholanolone fever. *Acta. Med. Acad. Sci. Hung.*, 25(1): 101–105.
- Garaulet M., Pérez-Llamas F., Zamora S., Tebar F.J.** (2002) Interrelationship between serum lipid profile, serum hormones and other components of the metabolic syndrome. *J. Physiol. Biochem.*, 58(3): 151–160.
- George J.M., Wolff S.M., Diller E., Bartter F.C.** (1969) Recurrent fever of unknown etiology: failure to demonstrate association between fever and plasma unconjugated etiocholanolone. *J. Clin. Invest.*, 48(3): 558–563.
- Giagulli V.A., De Pergola G., Giorgino F. et al.** (1992) Increased free testosterone but normal 5 alpha-reduced testosterone metabolites in obese premenopausal women. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 36(6): 553–558.
- Giagulli V.A., Giorgino R., Vermeulen A.** (1991) Is plasma 5 alpha-androstane 3 alpha, 17 beta-diol glucuronide a biochemical marker of hirsutism in women? *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 39(1): 55–61.
- Giagulli V.A., Verdonck L., Giorgino R., Vermeulen A.** (1989) Precursors of plasma androstane diol- and androgen-glucuronides in women. *J. Steroid. Biochem.*, 33(5): 935–940.
- Gilad S., Chayen R., Tordjman K. et al.** (1994) Assessment of 5 alpha-reductase activity in hirsute women: comparison of serum androstane diol glucuronide with urinary androsterone and aetiocholanolone excretion. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 40(4): 459–464.
- Goerz G., Bedbur M., Graef V.** (1981) Urticaria in association with etiocholanolone fever. *Br. J. Dermatol.*, 105(1): 109–112.
- Gontscharow N.P., Wehrberger K., Schubert K., Schewzowa S.W.** (1969) Steroid metabolism in Primates. VII. 7-keto-dehydroepiandrosterone in adrenal gland venous blood of *Macacus rhesus* with hemorrhagic fever. *Acta Biol Med Ger.*, 23(4): 713–715.
- Gould D.C., Kirby R.S., Amoroso P.** (2007) Hypoandrogen-metabolic syndrome: a potentially common and underdiagnosed condition in men. *Int. J. Clin. Pract.*, 61(2): 341–344.
- Granick S., Kappas A.** (1967) Steroid control of porphyrins and heme biosynthesis: a new biological function of steroid hormone metabolites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 57(5): 1463–1467.
- Green K.G., Inman W.H., Thorp J.M.** (1963) Multicentre trial in the United Kingdom and Ireland of a mixture of ethyl chlorophenoxyisobutyrate and androsterone (atromid). A preliminary report. *J. Atheroscler. Res.*, 3: 593–616.
- Gregory T., Gardner L.I., Gower D.B. et al.** (1979) Studies of 16-androstenes in an infant with virilizing adrenal carcinoma. *Am. J. Dis. Child.*, 133(3): 294–297.
- Gunz F.W., Mani M.K., Ravich R.B. et al.** (1970) The use of etiocholanolone for the measurement of marrow granulocyte reserves. *Med. J. Aust.*, 1(15): 763–767.
- Gustafsson J.A., Lisboa B.P., Sjoval J.** (1968) Studies on the metabolism of C19 steroids in rat liver. 2. Biosynthesis of hydroxylated derivatives of 17 beta-hydroxy-5 alpha-androstane-3-one in rat liver microsomes. *Eur. J. Biochem.*, 5(3): 437–443.
- Haning R.V. Jr, Chabot M., Flood C.A. et al.** (1989) Metabolic clearance rate (MCR) of dehydroepiandrosterone sulfate (DS), its metabolism to dehydroepiandrosterone, androstenedione, testosterone, and dihydrotestosterone, and the effect of increased plasma DS concentration on DS MCR in normal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 69(5): 1047–1052.
- Herriot S.C., Percy-Robb I.W., Strong J.A., Thomson C.G.** (1963) The effect of atromid on serum cholesterol and glucose tolerance in diabetes mellitus. *J. Atheroscler. Res.*, 3: 679–688.
- Horton R., Hawks D., Lobo R.** (1982) 3 alpha, 17 beta-androstane diol glucuronide in plasma. A marker of androgen action in idiopathic hirsutism. *J. Clin. Invest.*, 69(5): 1203–1206.
- Imperato-McGinley J., Gautier T., Pichardo M., Shackleton C.** (1986) The diagnosis of 5 alpha-reductase deficiency in infancy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 63(6): 1313–1318.
- Imperato-McGinley J., Peterson R.E., Gautier T. et al.** (1985) Decreased urinary C19 and C21 steroid 5 alpha-metabolites in parents of male pseudohermaphrodites with 5 alpha-reductase deficiency: detection of carriers. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 60(3): 553–558.
- Inano H., Tsuno K., Tamaoki B.** (1970) Identification of 7 alpha-hydroxylated androgens as the metabolites of androstenedione by testicular microsomal fraction of rats. *Biochemistry*, 9(11): 2253–2260.
- Ireland J.T., Cullen J.F., Oliver M.F., Duncan L.J.** (1963) A study of the effect of atromid therapy in exudative diabetic retinopathy. *Atheroscler. Res.*, 3: 701–708.
- Juricskay S., Telegdy E.** (2000) Urinary steroids in women with androgenic alopecia. *Clin. Biochem.*, 33(2): 97–101.
- Kalyani R.R., Dobs A.S.** (2007) Androgen deficiency, diabetes, and the metabolic syndrome in men. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 14(3): 226–234.
- Kaminski R.M., Marini H., Kim W.J., Rogawski M.A.** (2005) Anticonvulsant activity of androsterone and etiocholanolone. *Epilepsia*, 46(6): 819–827.
- Kennedy R.G., Davies T., Al-Azzawi F.** (1997) Sexual interest in postmenopausal women is related to 5alpha-reductase activity. *Hum. Reprod.*, 12(2): 209–213.
- Khalil M.W., Strutt B., Vachon D., Killinger D.W.** (1994) Effect of dexamethasone and cytochrome P450 inhibitors on the formation of 7 alpha-hydroxydehydroepiandrosterone by human adipose stromal cells. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 48(5-6): 545–552.
- Krieg M., Nass R., Tunn S.** (1993) Effect of aging on endogenous level of 5 alpha-dihydrotestosterone, testosterone, estradiol, and estrone in epithelium and stroma of normal and hyper-

- plastic human prostate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77(2): 375–381.
- Kuttent F., Mowszowicz I., Schaison G., Mauvais-Jarvis P.** (1977) Androgen production and skin metabolism in hirsutism. *J. Endocrinol.*, 75(1): 83–91.
- Laaksonen D.E., Niskanen L., Punnonen K. et al.** (2004) Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men. *Diabetes Care*, 27(5): 1036–1041.
- Labrie F., Bélanger A., Bélanger P. et al.** (2006) Androgen glucuronides, instead of testosterone, as the new markers of androgenic activity in women. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 99(4–5): 182–188.
- Lamb E.J., Noonan K.A., Burrin J.M.** (2001) Gender differences in urinary excretion rates of cortisol and androgen metabolites. *Ann. Clin. Biochem.*, 38(4): 412.
- Lavallee B., Provost P.R., Kahwash Z. et al.** (1997) Effect of insulin on serum levels of dehydroepiandrosterone metabolites in men. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 46(1): 93–100.
- Laychock S.G., Bauer A.L.** (1996) Epiandrosterone and dehydroepiandrosterone affect glucose oxidation and interleukin-1 beta effects in pancreatic islets. *Endocrinology*, 137(8): 3375–3385.
- Lewis J.G., George P.M., Elder P.A.** (1997) Plasma androsterone/epiandrosterone sulfates as markers of 5 alpha-reductase activity: effect of finasteride in normal men. *Steroids.*, 62(8–9): 632–635.
- Li P., Bracamontes J., Katona B.W. et al.** (2007) Natural and enantiomeric etiocholanolone interact with distinct sites on the rat alpha1beta2gamma2L GABAA receptor. *Mol. Pharmacol.*, 71(6): 1582–1590.
- Lipsett M.B.** (1971) Factors influencing the rate of metabolism of steroid hormones in man. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 179: 442–449.
- Louveau I., Bonneau M., Gower D.B.** (1991) Biosynthesis of 16-androstene steroids and testosterone by porcine testis tissue *in vitro*: effect of age and relationships with fat 5 alpha-androstene levels *in vivo*. *Acta. Endocrinol. (Copenh.)*, 125(5): 526–531.
- MacDonald P.C., Edman C.D., Kerber I.J., Siiteri P.K.** (1976) Plasma precursors of estrogen. III. Conversion of plasma dehydroisoandrosterone to estrogen in young nonpregnant women. *Gynecol. Invest.*, 7(3): 165–175.
- Marcolongo R., Di Paolo N., Bianco G., Bravi A.** (1969) Clinical usefulness of etiocholanolone in the evaluation of bone marrow reserves in patients treated with myelosuppressive drugs and with radiotherapy. *Haematologica*, 54(9): 603–626.
- Maschler I., Ball P., Bayerkohler G. et al.** (1983) Identification of 6alpha- and 7alpha-hydroxyestrone as major metabolites of estrone and estradiol in porcine uterus. *Steroids*, 41(5): 597–607.
- Mauvais-Jarvis P., Floch H.H., Bercovici J.P.** (1968) Studies on testosterone metabolism in human subjects with normal and pathological sexual differentiation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28(4): 460–471.
- Milewich L., Madden J.D., Gomez-Sanchez C.E.** (1992) 5 alpha-androstane-3,17-dione in peripheral plasma of men and women. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 41(2): 185–190.
- Miller R.D.** (1963) Atomid in the treatment of post-climacteric diabetes. *J. Atheroscler. Res.*, 3: 694–700.
- Moore A., Magee F., Cunningham S. et al.** (1983) Adrenal abnormalities in idiopathic hirsutism. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 18(4): 391–399.
- Morfin R., Courchay G.** (1994) Pregnenolone and dehydroepiandrosterone as precursors of native 7-hydroxylated metabolites which increase the immune response in mice. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 50(1–2): 91–100.
- Mueller A., Cupisti S., Binder H. et al.** (2007) Endocrinological markers for assessment of hyperandrogenemia in hirsute women. *Horm. Res.*, 67(1): 35–41.
- Muller L.M., Phillipou G.** (1988) Urinary 5 alpha-androstane-3 alpha,17 beta-diol levels in normal and hirsute women: discriminative power and relation to other urinary steroids. *J. Steroid. Biochem.*, 31(6): 979–982.
- Ossewaarde M.E., Bots M.L., van der Schouw Y.T. et al.** (2003) Plasma and urinary sex hormones are differently related to lipids in healthy postmenopausal women. *Maturitas*, 44(3): 181–187.
- Paulson R.J., Serafini P.C., Catalino J.A., Lobo R.A.** (1986) Measurements of 3 alpha,17 beta-androstenediol glucuronide in serum and urine and the correlation with skin 5 alpha-reductase activity. *Fertil. Steril.*, 46(2): 222–226.
- Pause B.M.** (2004) Are androgen steroids acting as pheromones in humans? *Physiol. Behav.*, 83(1): 21–29.
- Pfeifer P., Spittler G.** (1981) Steroid profiles of healthy individuals. *J. Chromatogr.*, 223(1): 21–32.
- Poór V., Bufa A., Biró I. et al.** (2005) Urinary steroid measurements in some endocrine and psychiatric diseases. *Curr. Med. Chem.*, 12(11): 1339–42.
- Rantala M.J., Eriksson C.J.P., Vainikka A., Kortet R.** (2006) Male steroid hormones and female preference for male body odor. *Evolution and Human Behavior.*, 27(4): 259–269.
- Ruutiainen K., Erkkola R., Kaihola H.L. et al.** (1985) The grade of hirsutism correlated to serum androgen levels and hormonal indices. *Acta. Obstet. Gynecol. Scand.*, 64(8): 629–633.
- Santner S.J., Albertson B., Zhang G.Y. et al.** (1998) Comparative rates of androgen production and metabolism in Caucasian and Chinese subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 83(6): 2104–2109.
- Sato K.** (1977) Studies on etiocholanolone fever: Serum unconjugated etiocholanolone concentration determined by radioimmunoassay. *Nippon Naika Gakkai Zasshi.*, 66(11): 1555–1561.
- Saudan C., Desmarchelier A., Sottas P.E. et al.** (2005) Urinary marker of oral pregnenolone administration. *Steroids*, 70(3): 179–183.
- Scanlon M.J., Whorwood C.B., Franks S. et al.** (1988) Serum androstenediol glucuronide concentrations in normal and hirsute women and patients with thyroid dysfunction. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 29(5): 529–538.
- Seewald T.R., Zeigler Z.R., Gardner F.H.** (1989) Successful treatment of severe refractory aplastic anemia with 3-beta etiocholanolone and nandrolone decanoate. *Am. J. Hematol.*, 31(3): 216–218.
- Sekihara H.** (1982a) Evidence that 19-hydroxyandrostenedione is secreted by the adrenal cortex and is under the control of ACTH and the renin-angiotensin system in man. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 105(2): 610–614.
- Sekihara H.** (1982b) 19-hydroxyandrostenedione as a new hypertensinogenic agent. *J. Steroid. Biochem.*, 16(2): 329–331.
- Sekihara H.** (1983) 6 beta-Hydroxyandrostenedione: evidence for a new hypertensinogenic agent. *Clin. Exp. Hypertens. A.*, 5(1): 1–9.
- Sekihara H.** (1984) 19-hydroxyandrostenedione and 6 beta-hydroxyandrostenedione: new steroids regulated by the renin-angiotensin system in man. *J. Steroid. Biochem.*, 20(1): 383–385.
- Setchell K.D.** (1976) 6-Hydroxylation, an important route in the metabolism of corticosteroids by the baboon: the fate of administered tetrahydrocortisol. *FEBS Lett.* 70(1): 197–200.
- Shamim W., Yousufuddin M., Bakhai A. et al.** (2000) Gender differences in the urinary excretion rates of cortisol and androgen metabolites. *Ann. Clin. Biochem.*, 37(6): 770–774.
- Sinclair P.A., Hancock S., Gilmore W.J., Squires E.J.** (2005) Metabolism of the 16-androstene steroids in primary cultured porcine hepatocytes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, 96(1): 79–87.
- Starka L., Hample R.** (1964) Die Isolation des 7-Hydroxydehydroepiandrosteron-sulphates aus dem menschlichen plasma. *Naturwiss.*, 51: 164–165.
- Steinetz B.G., Randolph C., Werner R., Mahoney C.J.** (1998) Pyrogenicity of etiocholanolone and interleukin-1 in New and Old World Monkeys. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 217(4): 435–438.

Stewart P.M., Shackleton C.H., Beastall G.H., Edwards C.R. (1990) 5 alpha-reductase activity in polycystic ovary syndrome. *Lancet*, 335(8687): 431–433.

Sulcova J., Starka L. (1972) 7-Hydroxylation of dehydroepiandrosterone in human testis and epididymis *in vitro*. *Experientia*, 28(11): 1361–1362.

Tchernof A., Labrie F., Bélanger A. et al. (1997) Androstane-3alpha,17beta-diol glucuronide as a steroid correlate of visceral obesity in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 82(5): 1528–1534.

Vandenput L., Mellström D., Lorentzon M. et al. (2007) Androgens and glucuronidated androgen metabolites are associated with metabolic risk factors in men. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 92(11): 4130–4137.

Vermeulen A., Giagulli V.A. (1991) Physiopathology of plasma androstenediol-glucuronide. *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.*, 39(5): 829–833.

Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. (1999) A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84(10): 3666–3672.

Walker B.R. (2001) Steroid metabolism in metabolic syndrome X. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, 15(1): 111–122.

Watanobe H. (1988) A case of periodic fever — reevaluation of etiocholanolone fever as an established clinical entity. *Horm. Metab. Res.*, 20(6): 364–366.

Wilson J.D. (2001) The role of 5alpha-reduction in steroid hormone physiology. *Reprod. Fert. Dev.*, 13(7–8): 673–678.

Wilson J.D., Leihy M.W., Shaw G., Renfree M.B. (2002) Androgen physiology: unsolved problems at the millennium. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 198(1–2): 1–5.

Yamaguchi Y., Tanaka S., Yamakawa T. et al. (1998) Reduced serum dehydroepiandrosterone levels in diabetic patients with hyperinsulinaemia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 49(3): 377–383.

Yoshida S., Honda A., Matsuzaki Y. et al. (2003) Anti-proliferative action of endogenous dehydroepiandrosterone metabolites on human cancer cell lines. *Steroids*, 68(1): 73–83.

Zumoff B., Bradlow H.L., Gallagher T.F., Hellman L. (1971) Decreased conversion of androgens to normal 17-ketosteroid metabolites: a nonspecific consequence of illness. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 32(6): 824–832.

Zumoff B.V., Bradlow H.L. (1980) Sex difference in the metabolism of dehydroisoandrosterone sulfate. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 51(2): 334–336.

МЕТАБОЛИЗМ АНДРОГЕНОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Н.Д. Тронько, О.В. Корпачева-Зинич

Резюме. В работе обобщены клинические и экспериментальные данные относительно влияния метаболитов андрогенов на некоторые показатели обмена веществ. Анализ представленных данных литературы позволяет предположить, что основные метаболиты андрогенов могут принимать участие в регуляции показателей липидного (андростерон, 5α-дигидротестостерон, 3α-диолы) и углеводного (этиохоланолон) обмена при сахарном диабете 2-го типа. β-производные андрогенов могут влиять на артериальное давление, а метаболиты дегидроэпиандростерона — на иммунологические показатели и обмен кортизола. Представлены результаты собственных исследований экскреции общих и индивидуальных 17-кетостероидов. У всех обследованных — больных сахарным диабетом

2-го типа с инсулинорезистентностью — определили повышение экскреции с мочой фракций 17-кетостероидов: этиохоланолон, андростерон, дегидроэпиандростерон в сравнении с контрольными группами ($p < 0,05$). Отношение 5α/5β метаболитов не изменялось независимо от чувствительности к инсулину. У больных и здоровых лиц пожилого возраста не отмечали половых различий в концентрации тестостерон-эстрадиолсвязывающего глобулина плазмы крови. Определены корреляционные взаимоотношения между метаболитами андрогенов, уровнем андрогенов в крови и показателями компенсации заболевания.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, инсулинорезистентность, андрогены, метаболиты андрогенов, тестостерон, тестостерон-эстрадиолсвязывающий глобулин, индекс свободного тестостерона.

ANDROGENS METABOLISM AT TYPE 2 DIABETES MELLITUS (LITERATURE REVIEW AND OWN DATA)

M.D. Tronko, O.V. Korpacheva-Zinich

Summary. A review article summarizes experimental and clinical data on the effects of androgens metabolites on different metabolic indices. The analysis of the presented literary data allows to assume that basic metabolites of androgens can take part in adjusting the indices of lipid (androstosterone, 5α-dihydrotestosterone, 3α-diols) and carbohydrate (etiocholanolone) metabolism at type 2 diabetes mellitus. β-derivatives of androgens can influence the arteriotony, and dehydroepiandrosterone metabolites — immunological indices and cortisol metabolism. Own data on total and individual urinary 17-ketosteroids assessment in patients with type 2 diabetes mellitus are submitted in the article. The increase of urinary excretion rates of the 17-ketosteroids fractions (etiocholanolone, androstosterone, dehydroepiandrosterone) was revealed in all investigated patients with insulin resistance in comparison with control groups ($p < 0,05$). 5α/5β metabolites ratio was not changed regardless of insulin sensitivity. No sexual differences in the blood plasma concentrations of sex hormone-binding globulin were observed in diabetes patients and healthy elderly persons. Cross-correlation mutual relations between blood levels of androgens, androgen's metabolites and compensation indices of the disease were identified.

Key words: type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, androgens, androgens metabolites, sex hormone-binding globulin, index of free testosterone.

Адреса для листування:

Корпачева-Зинич Олеся Вадимівна
04114, Київ, вул. Вишгородська, 69
Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України»,
відділення клінічної фармакології та фармакотерапії ендокринних захворювань