

Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Роль половых гормонов в регуляции экспрессии инсулиновых рецепторов и микроциркуляции

Снижение продукции тестостерона у мужчин старших возрастных групп сопровождается снижением числа инсулиновых рецепторов и нарушением микроциркуляции. Обратное развитие данных патологических процессов происходит при проведении адекватной андрогензаместительной терапии.

Повышение пролиферативной активности клеток, наряду с инсулинорезистентностью, является частным проявлением метаболического синдрома и отражает комплекс компенсаторно-приспособительных реакций, развитие которых у мужчин старших возрастных групп в значительной степени обусловлено снижением продукции тестостерона [1].

Инсулинорезистентность обусловлена изменением экспрессии инсулиновых рецепторов. В связи с этим, целью данного исследования явилось выявление зависимости экспрессии инсулиновых рецепторов от продукции тестостерона у мужчин старшего возраста, а также изучение сопутствующего влияния указанных факторов на микроциркуляцию на примере изменения состояния слизистой оболочки ротовой полости у стоматологических больных.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 5 мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом и хроническими заболеваниями тканей пародонта (генерализованный пародонтит средней степени, пародонтоз, осложненный воспалением).

Критериями включения в исследование служили: мужской пол, возраст старше 50 лет, снижение концентрации в сыворотке крови общего ($< 10,4$ нмоль/л) и/или свободного тестостерона ($< 110,0$ пмоль/л), и/или повышение стероидсвязывающего глобулина ($> 75,0$ нмоль/л) [2], и/или ЛГ ($> 9,8$ МЕ/л), и/или ФСГ ($> 15,0$ МЕ/л), указывающих на наличие у пациента частичного возрастного андрогенного дефицита (PADAM). Критериями исключения служили: инфекционные заболевания нижних мочевых путей, варикоцеле, рак предстательной железы (для его выявления больным проводили ректальное исследование и трансректальное ультразвуковое сканирование предстательной железы, определение общей концентрации ПСА в сыворотке крови, значение которого не должно было превышать 4 нг/мл), нарушения функции печени (активность аланинаминотрансферазы > 26 Ед/л, аспартатаминотрансферазы > 25 Ед/л и

общего билирубина > 21 мкмоль/л), концентрация креатинина в сыворотке $> 0,11$ ммоль/л, лечение в течение предшествующих 3 мес антиандрогенами или финастеридом, травмы ЦНС, эпилепсия и другие заболевания и поражения головного мозга в анамнезе.

Больным назначали препарат тестостерона в виде дермального геля однократно утром. У всех пациентов до и через 1 мес после назначения андрогензаместительной терапии производили иммуногистохимическое исследование слизистой оболочки десны, в сыворотке крови определяли концентрацию общего и свободного тестостерона, ЛГ, ФСГ, глобулина, связывающего половые гормоны, ПСА, а также определяли базальный кровоток во фронтальном отделе верхней челюсти. Всем пациентам проводили санацию полости рта. При проведении пародонтологического лечения хирургическим методом из удаленного материала производили забор участка слизистой оболочки полости рта.

Определение в сыворотке крови концентрации ЛГ, ФСГ, общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, и ПСА проводили иммуноферментным методом. Венозную кровь брали утром натощак в фиксированное время (08.00–10.00 ч) [3, 4].

Определение концентрации ЛГ, ФСГ, общего тестостерона производили с помощью тест-наборов фирмы DPS (США), свободного тестостерона — наборами фирмы Diagnostic Systems Laboratories Inc. (США), простатспецифического антигена — наборами фирмы DPC (США).

Чувствительность метода определения и коэффициенты вариации составили: для ЛГ — $0,5$ МЕ/л и 8% ; для ФСГ — $0,5$ МЕ/л и 8% , общего тестостерона — $0,2$ нмоль/л и 8% , для свободного тестостерона — $1,63$ пмоль/л и $5,4\%$, для PSA — $0,01$ нг/мл и 8% .

Определение инсулиновых рецепторов (ИР) в слизистой оболочке полости рта проводили одноэтапным методом с демаскировкой антигена (методом высокотемпературной обработки ткани) на парафиновых срезах с использованием тест-систем компании Abcam (Великобритания).

Результаты оценивали полуколичественным методом и выражали в условных единицах Histochemical score [5].

Исследование состояния микроциркуляции крови проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с определением величины «постоянной составляющей перфузии», характеризующей скорость кровотока [6].

Сравнение количественных показателей проводили методом дисперсионного анализа повторных измерений. Оценку

значимости различий между показателями осуществляли на основании парного критерия Стьюдента. Все данные в тексте и таблицах представлены в форме средних значений и стандартных отклонений ($M \pm \sigma$) [7].

Результаты и обсуждение

Полученные результаты представлены в *табл. 1 и 2*. Как следует из данных, представленных в табл. 1, через 1 мес после начала проведения андрогензаместительной терапии не было выявлено статистически значимых изменений концентрации в крови ЛГ, ФСГ, общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны.

Отсутствие значимых изменений указанных показателей, по-видимому, связано с уменьшением внегонадной продукции тестостерона, развивающейся при PADAM (по аналогии с внегонадной продукцией эстрогенов у женщин в период менопаузы), после назначения андрогензаместительной терапии. Данный эффект был описан ранее при коррекции частичного возрастного андрогенного дефицита у больных с PADAM [8].

Через 1 мес после начала проведения андрогензаместительной терапии экспрессия инсулиновых рецепторов (на основании значений Histochemical score) в слизистой оболочке полости рта у наблюдавшихся больных была достоверно выше (см. табл. 2). При изучении микроциркуляции было выявлено увеличение постоянной составляющей перфузии по сравнению с данными до начала терапии.

При морфологическом исследовании слизистой оболочки атрофия эпителия через 1 мес после начала андрогензаместительной терапии была менее выражена (отмечалось

связи позволяет увеличить массу жировой ткани животного для последующего ее использования в зимний период [9]. При физиологических условиях данное состояние развивается временно и не влечет за собой никаких негативных последствий.

При возрастном снижении продукции тестостерона (PADAM) резистентность к инсулину и лептину используется для формирования компенсаторных реакций. Сформированный в процессе филогенеза механизм инсулинорезистентности при возрастном снижении продукции тестостерона приводит к компенсаторному увеличению уровней холестерина и глюкозы — предшественников тестостерона [10]. В виду того, что после сорока лет у мужчин снижение продукции тестостерона прогрессирует, резистентность к инсулину и лептину у них носит постоянный характер, приводя к ожирению и другим осложнениям [11].

Обратное развитие указанных компенсаторных реакций наблюдается при коррекции частичного возрастного андрогенного дефицита. При проведении андрогензаместительной терапии у мужчин старшего возраста отмечается увеличение экспрессии гена инсулинового рецептора [11]. Повышение экспрессии инсулиновых рецепторов у наблюдаемых больных через 1 мес после начала андрогензаместительной терапии ($p < 0,05$) является дополнительным подтверждением данной закономерности.

Нарушение функционирования андрогензависимых клеток при снижении продукции тестостерона у лиц старшего возраста сопровождается компенсаторным повышением продукции по аутокринно-паракринному механизму клеточных ростовых факторов (инсулиноподобного фактора роста I, эпидермального фактора роста, основного фак-

Таблица 1. Концентрация ЛГ, ФСГ, общего и свободного тестостерона, глобулина, связывающего половые гормоны, ПСА до и через 1 мес после начала андрогензаместительной терапии, $M \pm \sigma$

Время обследования	ЛГ, МЕ/л	ФСГ, МЕ/л	Общий тестостерон, нмоль/л	Свободный тестостерон, пмоль/л	Глобулин, связывающий половые гормоны, нмоль/л	ПСА, нг/мл
Исходный уровень	6,3 ± 2,7	8,7 ± 4,7	14,6 ± 2,9	39,7 ± 24,1	50,3 ± 7,3	3,0 ± 1,7
Через 1 мес	5,4 ± 0,9	6,5 ± 4,6	14,3 ± 5,1	37,3 ± 28,7	48,1 ± 9,7	2,3 ± 1,9
	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

увеличение слоев многослойного плоского эпителия и увеличение толщины базального слоя). Клинически отмечалось уменьшение кровоточивости десен и выраженности воспаленности пародонта.

В процессе эволюции в организме сформировались стандартные генетически детерминированные варианты функционирования эндокринной системы, некоторые из которых используются в качестве компенсаторных реакций при ряде патологических состояний. В частности, резистентность к инсулину и лептину, сопровождаемые гиперфагией, увеличением уровня глюкозы в плазме крови, повышением емкости жировых депо, широко распространены в животном мире. Развитие резистентности к инсулину и лептину в летние ме-

Таблица 2. Экспрессия инсулиновых рецепторов и состояние микроциркуляции до и через 1 мес после начала андрогензаместительной терапии, $M \pm \sigma$

Время обследования	Экспрессия инсулиновых рецепторов, усл. ед.	Постоянная составляющая перфузии (относительные перфузионные единицы)
Исходный уровень	82 ± 22	7,13 ± 3,68
Через 1 мес	101 ± 14	9,48 ± 2,93
	$p < 0,05$	$p < 0,05$

тора роста фибробластов и других) [1, 12]. Андрогензависимость слизистой оболочки полости рта была показана ранее [17]. К аналогичному повышению продукции клеточных ростовых факторов приводит атрофия тканей у мужчин старшего возраста. Уменьшение численности камбиальных клеток-предшественниц препятствует адекватной замене погибших старых дифференцированных клеток. Повышение клеточных ростовых факторов направлено на стимуляцию деления (и, соответственно, на увеличение численности) камбиальных клеток-предшественниц. У людей старшего возраста повышенная продукция клеточных ростовых факторов не приводит к образованию адекватного количества клеток-предшественников, обеспечивающих замену погибших старых клеток. Более того, с возрастом количество клеток камбиальных зон только уменьшается. Соответственно, данная стимуляция с увеличением возраста усиливается и становится постоянной. Эпидермальный ростовой фактор (*EGF*), фактор роста фибробластов (*FGF*), инсулиноподобные факторы роста I и II (*IGF-I*, *IGF-II*), а также ряд других клеточных ростовых факторов обладают выраженной митогенной активностью и являются промоторными факторами канцерогенеза. Постоянно повышенные уровни клеточных ростовых факторов, стимулирующих пролиферацию камбиальных клеток, могут привести к метаплазии (а в последующем — и к малигнизации) [13].

Реакции естественного иммунитета инициируются рядом химических структур, в том числе концевыми сахарами мембранных гликопротеинов. В норме концевые сахара блокированы остатками сиаловой кислоты, которые защищают клетки от фагоцитоза макрофагами и лизиса *T*-клетками. У старых, пролиферирующих и злокачественных клеток нарушается защита концевых углеводных остатков мембранных гликоконъюгатов. Данные клетки становятся доступными для распознавания. При контакте лейкоцитов с собственными интенсивно пролиферирующими или старыми клетками происходит их активация и включение первой линии иммунной защиты — реакций естественного иммунитета [14].

Участие протеолитических ферментов нейтрофилов в развитии сосудистого компонента воспалительной реакции определяет изменение сократимости и проницаемости мелких сосудов. Так, сериновая протеаза, производимая нейтрофилами, способствует образованию ангиотензина II из ангиотензиногена плазмы. Низкомолекулярные катионные белки вызывают агрегацию тромбоцитов. Специфические гранулы нейтрофилов выделяют ферменты, сходные с протеазами системы комплемента, способные отщеплять вазоактивный пептид *C5a* от молекулы *C5* [14].

Нейтрофилы выделяют продукты дыхательного взрыва (свободные радикалы, пероксиды). Образование свободных радикалов, пероксидов и других высокоактивных продуктов сопровождается высоким потреблением глюкозы [14], повышенный уровень которой, необходимый для этого процесса, поддерживается за счет инсулинорезистентности [1].

Повышение адгезивных взаимодействий, увеличение образования активатора плазминогена, фактора, активирующего

щего тромбоциты, *TNF α* , продуктов перекисного окисления липидов, изменение свойств эндотелия, сократимости и проницаемости мелких сосудов оказывают влияние на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, повышая риск тромбообразования [15].

Снижение продукции тестостерона приводит к увеличению уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, паратиреоидного, адренкортикотропного гормонов, а также уменьшению амплитуды их импульсной инкретиции [10, 12]. Кроме половых желез (для лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов), коры надпочечников (для адренкортикотропного гормона), костной ткани и почек (для паратиреоидного гормона), рецепторы к данным гормонам определяются во многих других тканях [2].

Изменения гормональной регуляции отражаются на путях передачи сигнала. *sAMP* является внутриклеточным медиатором. Инициация *sAMP*-пути передачи сигнала развивается после связывания рецептора клеточной поверхности с соответствующим лигандом [16]. В качестве лиганда может выступать ряд пептидных гормонов (лютеинизирующий, фолликулостимулирующий, паратиреоидный, адренкортикотропный гормоны и некоторые другие) [2]. Соответственно, повышение продукции лютеинизирующего, фолликулостимулирующего, паратиреоидного, адренкортикотропного гормонов и некоторых других пептидных гормонов, при частичном возрастном андрогенном дефиците [10, 12], приводит к активации *sAMP*-пути передачи сигнала, влияет на регуляцию тонуса гладкомышечных клеток.

Для понимания патогенетических механизмов повышения тонуса гладкомышечных волокон, наравне с *sAMP*- и *sGMP*-путями передачи сигнала, необходимо принимать во внимание третий — инозитолфосфолипидный путь (*Ca*-мессенджерную систему) от поверхностных клеточных рецепторов. Через инозитолфосфолипидный путь передачи сигнала, так же как и через каталитические рецепторы с тирозинспецифической протеинкиназной активностью, реализуется митогенный эффект большинства клеточных факторов роста [16], продукция которых, как описано выше, увеличивается у людей старшего возраста. По-видимому, имеет значение взаимодействие всех трех путей передачи сигнала.

Эффект ряда клеточных факторов роста (при вовлечении *Ca*-мессенджерной системы) опосредован образованием диацилглицерола. Диацилглицерин активизирует протеинкиназу *C*, что сопровождается стимуляцией пролиферации клеток. Данному процессу сопутствует освобождение Ca^{2+} из клеточных хранилищ, приводящее к повышению тонуса гладкомышечных клеток. Диацилглицерин в последующем распадается до арахидоновой кислоты, необходимой для синтеза простагландинов. Инициация синтеза простагландинов приводит к дополнительному сокращению гладкомышечных клеток [16]. Данный механизм, по-видимому, способствует не только нарушению микроциркуляции, но и развитию гипертонической болезни, дизурии (вследствие повышения тонуса гладких мышц мочевого пузыря, предстательной железы), хронической обструктивной болезни легких и некоторых других заболеваний у мужчин старшего

возраста. Соответственно, при проведении андрогензаместительной терапии происходит обратное развитие данных патологических процессов — наблюдается достоверное увеличение постоянной составляющей перфузии (см. табл. 2).

Воздействие на пути передачи сигнала не может рассматриваться как единственный путь решения проблемы повышения тонуса гладкой мускулатуры у людей старшего возраста. Рассмотренные механизмы передачи сигнала являются универсальными — они используются во всех клетках животных и человека. Поэтому фармакологические препараты, оказывающие влияние на пути передачи сигнала, не обладают избирательным лечебным воздействием. Их применение (особенно в течение длительного времени) ограничивается рядом побочных эффектов. Нормализации тонуса гладких мышечных волокон может способствовать восстановление гормональной регуляции андрогензависимых тканей (путем проведения адекватной андрогензаместительной терапии), а также, в перспективе, восстановление пула плюрипотентных стволовых клеток, пополняющих число клеток-предшественниц камбиальных зон [13]. Эффективность андрогензаместительной терапии для уменьшения дизурии у больных старшего воз-

раста с доброкачественной гиперплазией предстательной железы подтверждена ранее проведенными исследованиями [10].

Уменьшение дизурии при проведении андрогензаместительной терапии сочетается с уменьшением выраженности атрофии андрогензависимых тканей. Возрастное снижение продукции половых стероидов, приводя к атрофии зависимых от них тканей, по-видимому, вызывает снижение порога возбудимости находящихся в них рецепторов (в частности, α -адренорецепторов) с последующим усугублением дизурии. Обратное развитие данных изменений происходит при адекватной коррекции возрастного снижения продукции половых гормонов.

Заключение

Представленные результаты исследования, полученные у стоматологических больных с частичным возрастным андрогенным дефицитом, подтверждают эффективность андрогензаместительной терапии для уменьшения выраженности проявлений метаболического синдрома и трофических изменений андрогензависимых тканей.

Литература

1. Печерский А. В., Семиглазов В. Ф., Лоран В. Ф. и др. Изменение уровня цитокинов у пациентов с раком предстательной железы после орхидэктомии // Лаб. диагностика. 2003. № 2. С. 26–30.
2. Lavin N. Endocrinology. М.: Practica, 1999. P. 1128.
3. Morales A., Bain J., Ruijs A. et al. Clinical practice guidelines for screening and monitoring male patients receiving testosterone supplementation therapy // Int. J. Impotence Res. 1996. № 8. P. 95–97.
4. Лоран О. Б., Сегал А. С., Супряга О. М. Андрол в лечении секреторного бесплодия и климактерического синдрома у мужчин // Урол. и нефрол. 1999. № 3. С. 41–44.
5. Jonat W., Maass H., Stegner H. E. Immunohistochemical measurement of estrogen receptors in breast cancer tissue samples // Cancer Res. 1986. № 46. P. 4296–4298.
6. Крупаткина А. И., Сидорова В. В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. М.: Медицина, 2005. С. 256.
7. Glantz S. A. Primer of biostatistics. М.: Practica, 1999. P. 459.
8. Печерский А. В. Внегонадная продукция тестостерона у мужчин с частичным возрастным андрогенным дефицитом // Лаб. диагностика. 2007. № 3. С. 22–24.
9. Florant G. L., Porst H., Peiffer A. et al. Fat-cell mass, serum leptin and adiponectin changes during weight gain and loss in yellow-bellied marmots (*Marmota flaviventris*) // J. comp. Physiol. B. 2004. № 174. Vol. 8. P. 633–639.
10. Pechersky A. V., Semiglazov V. F., Mazurov V. I. et al. Androgen administration in middle-aged and ageing men: effects of oral testosterone undecanoate on dihydrotestosterone, estradiol and prostate volume // Int. J. Androl. 2002. № 25. P. 119–125.
11. Печерский А. В., Лоран О. Б., Печерский В. И. и др. Роль тестостерона в регуляции экспрессии генов некоторых факторов пролиферации // Цитология. 2006. Vol. 10. № 48. P. 856–861.
12. Печерский А. В., Семиглазов В. Ф., Мазуров В. И. и др. Влияние частичного возрастного андрогенного дефицита на развитие метаболического синдрома // Лаб. диагностика. 2006. № 4. С. 12–19.
13. Печерский А. В., Печерский В. И., Асеев М. В. и др. Некоторые аспекты процесса регенерации, осуществляемой посредством плюрипотентных стволовых клеток // Цитология. 2008. № 6. № 50. С. 511–520.
14. Ярилин А. А. Основы иммунологии. М.: Медицина, 1999. Т. 1. С. 270.
15. Рагимова А. А., Ерёмченко А. А., Никифоров Ю. В. Трансфузиология в реаниматологии. М.: Мед. информ. агентство, 2005. С. 270.
16. Alberts B., Bray D., Lewis J. et al. Molecular biology of the cell. М.: Mir, 1994. № 1. P. 517.; № 2. P. 539.; № 3. P. 504.
17. Печерская О. В., Печерский А. В., Эллиниди В. Н. и др. Влияние андрогендефицитного состояния у мужчин старших возрастных групп на пролиферативную активность тканей слизистой оболочки полости рта и некоторые морфологические показатели пульпы зуба // Ин-т стоматологии. 2007. № 1. С. 88–89.

(Поступила в редакцию 07.08.2008 г.)