

УДК 616.37-008.64

АКТИВНІСТЬ СИРОВАТКОВОГО АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮВАЛЬНОГО ФЕРМЕНТУ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ ЗАЛЕЖНО ВІД СТАТІ ТА АНДРОГЕННОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ

О.В. Корпачева-Зінич, Л.М. Калинська

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
імені В.П. Комісаренка АМН України», Київ*

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, ангіотензинперетворювальний фермент, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія, андрогени, тестостерон, тестостерон-естрадіол зв'язний глобулін, індекс вільного тестостерону.

Дослідження останніх років довели провідну роль активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РАС) у розвитку артеріальної гіпертензії і судинних ускладнень при цукровому діабеті 2 типу (ЦД-2) [6]. Важливим моментом у переосмисленні значення цієї системи у виникненні зазначених патологій стало відкриття локальних тканинних РАС, виявлених у клітинах нирок, серця, мозку, яєчників, наднирникових залоз, ендотелію судин та інших тканин.

Функціонування РАС характеризується низкою послідовних біохімічних перетворень. Ангіотензин I утворюється внаслідок його відщеплення від ангіотензиногену, що виробляється клітинами печінки. Реакція відбувається під впливом реніну. Надалі цей неактивний декапептид піддається дії ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ) і трансформується в активний октапептид — ангіотензин II (АТ-II), який є виразним вазоконстрикторним чинником. Основна частина ферменту, що перебуває в мембранно-зв'язаному стані, є інтегральним білком плазматичної мембрани, який бере участь у низці важливих регуляторних процесів в організмі. АПФ локалізується в ендотелії кров'яних судин легень, мозку, периферійних судин, де місцеве утворення АТ-II і брадикініну сприяє підтриманню тону судин, а також у серцевій тканині, де він як чинник локальної ренін-ангіотензинової системи причетний до регуляції скоротливої функції міокарда, зростання кардіоміоцитів і розвитку серцевої гіпертрофії.

У сироватці крові, де активність АПФ відносно незначна, його концентрація підтримується виділенням з тканин. Циркуючі молекули АПФ потрапляють у кров, відокремлюючись від тканинних глікопротеїдів [1].

На сьогодні зібрано факти, які свідчать про зв'язок між РАС і статевією системою. Так, найвища активність АПФ виявляється в сім'яній рідині та репродуктивних органах. Він міститься на зовнішній поверхні фолікулів і жовтого тіла в яєчниках та епітеліальних клітинах усіх відділів чоловічого статевого каналу, зокрема клітин, що беруть участь у регуляції об'єму і електролітного балансу сперми [10, 35].

Під час дослідів на мишах, позбавлених гена АПФ, спостерігалось безпліддя у самців на тлі низького кров'яного тиску та порушення структури і функції нирок [20].

Відомо, що естрогени підвищують рівень АТ-II у плазмі й через зворотний зв'язок, відповідно зменшують активність АПФ і реніну, а також експресію рецепторів до АТ-II. Показано, що в щурів естрогени знижують кількість ангіотензинових рецепторів 1-го типу (АТ-1) в різних тканинах, тим самим нівелюючи ефекти ангіотензину-II [34]. Крім того, регулюючи вміст АТ-1 у наднирникових залозах, вони модулюють рівень ангіотензину [39, 40]. Тому в жінок у пременопаузі активність циркулюючої форми АПФ нижча, ніж у постменопаузі, але гормонозамісна терапія таку різницю зводить нанівець [32, 33]. На підставі цього вважають, що кардіопротекторні властивості естрогенів частково опосередковані пригніченням РАС [19, 29].

У хворих із тяжкою формою хвороби Іценка — Кушінга, яка характеризується підвищеною концентрацією андрогенів надниркового походження, визначено високий рівень активності АПФ у плазмі крові [2].

Виявлено також статеві відмінності у відповіді нирок на ангіотензин I та ангіотензин II [12, 26].

Лікування пацієнтів з артеріальною гіпертензією продемонструвало гендерні особливості [23]. Так, призначення інгібітора АПФ еналаприлу знижувало артеріальний тиск незалежно від статі, але тільки в жінок знижувався рівень гломерулярної фільтрації [7].

Попри доволі високу активність АПФ у репродуктивних органах, а також зафіксовані певні статеві відмінності у функціонуванні РАС, значення цих чинників залишається недостатньо дослідженим. Особливу увагу привертає вивчення взаємозв'язку чинників, які впливають на виникнення ЦД-2 і його ускладнення. Так, останніми роками встановлено, що порушення андрогенного балансу в організмі корелює з розвитком ЦД-2, а активація РАС відповідальна за підвищення кров'яного тиску при цій хворобі. Проте безпосереднього взаємозв'язку активності АПФ з андрогенною забезпеченістю при ЦД-2 до сьогодні не вивчали.

Оскільки це питання має певний практичний і теоретичний інтерес, ми поставили за мету дослідити статеві особливості можливих змін у активності сироваткового АПФ у хворих на ЦД-2 похилого віку на різних етапах розвитку хвороби залежно від андрогенного забезпечення організму.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні взяли участь 86 хворих на ЦД-2 (50 чоловіків і 36 жінок) на різних етапах розвитку хвороби, тривалість якої становила від 1—3 днів до 10—12 років. До контрольної групи увійшли донори-добровольці (12 чоловіків і 26 жінок) з нормальними показниками глюкози крові та без спадкової обтяженості щодо ЦД-2.

Під час вивчення впливу тривалого застосування інсуліносенситайзерів на взаємозв'язок між андрогенним забезпеченням організму і активністю сироваткового АПФ обстежено 37 хворих на ЦД-2 (співвідношення жінки: чоловіки становило 18:19), яких було розподілено на три групи залежно від фармакотерапії. До першої групи увійшли 12 осіб (7 жінок і 5 чоловіків), які приймали розіглітазон у дозах від 4 до 8 мг/добу разом з похідними сульфосечовини або метформіном протягом 12 міс. Хворим другої групи (6 жінок і 5 чоловіків) на цей самий період призначили метформін додатково до похідних сульфосечовини. На початок дослідження застосовували максимальні та субмаксимальні дози монотерапії: глібенкламід — 15 мг/добу, гліметірид — 4 мг/добу, гліклазид — 240 мг/добу, метформін — 1700—2500 мг/добу. Дози розіглітазону та метформіну титрували залежно від рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) кожні 2 міс. Хворі третьої групи (13 чоловіків і 4 жінки) приймали авандомет. Жоден пацієнт не отримував гормональних препаратів.

Усім обстеженим виконували антропометричні виміри. Ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою: маса тіла/зріст² (кг/м²). Критерієм ожиріння вважали ІМТ, що більший або дорівнює 30 кг/м². Для з'ясування типу ожиріння розраховували індекс

абдомінального ожиріння шляхом визначення співвідношення обводу талії до обводу стегон. Згідно з рекомендаціями ВООЗ (1999), якщо коефіцієнт становив $\geq 0,9$ у чоловіків та $\geq 0,85$ у жінок, ожиріння класифікували як андройдне (абдомінальне).

Показники глікемії натще визначали глюкозооксидазним методом. HbA1c — за допомогою методу фотометрії на початку та кожні 2 міс протягом дослідження. Як лабораторні показники глікемічного контролю використовували критерії European Diabetes Policy Group (1999). Дослідження проводили в стані суб- та декомпенсації ЦД-2 у перші дні перебування у хворих у стаціонарі.

Для визначення гормонів забір крові (10—15 мл) здійснювали натще о 7—9 год та зберігали при -20°C . Вміст загального імунореактивного інсуліну визначали за допомогою наборів Insulin IRMA kit (Immunotech), у яких виключено можливість перехресної реакції з проінсуліном і С-пептидом, а також можливість визначення комплексу інсулін — антитіло.

На підставі експериментально встановлених значень концентрації глюкози (G_0) та інсуліну (I_0) натще розраховували індекс інсулінорезистентності Homeostasis model assessment (НОМА-IR): $\text{НОМА-IR} = (I_0 \cdot G_0) / 22,5$. Він відображає активність глюконеогенезу і залежить від чутливості клітин печінки до інсуліну [5, 22].

Інсулінорезистентність констатували тоді, коли показник НОМА-IR перевищував значення 3,9, а дефіцит інсуліну — при досягненні показника НОМА — % ФК нижче як 50 %.

Концентрацію тестостерону (Т) в плазмі крові досліджували радіоімунологічним методом за допомогою наборів RIA Testosterone direct (Immunotech). Рівень тестостерон-естрадіол зв'язного глобуліну (ТЕЗГ) у плазмі крові визначали, використовуючи радіометричний аналіз (комерційні набори SHBG IRMA (Immunotech)).

Індекс вільного тестостерону (ІВТ) обчислювали як відношення вмісту загального тестостерону до ТЕЗГ, помножене на 100 [8].

Активність АПФ у плазмі крові визначали за методом, який ґрунтується на флюориметричному визначенні дипептиду гістидил-лейцину, що відщеплюється під дією ферменту БІД синтетичного субстрату гіпурил-гістидил-лейцину [3]. Вільна аміногрупа гістидину здатна флюоресціювати в лужному середовищі в присутності о-фталевого діальдегіду. У проби, які містили 1,7 мл 0,01 М трис-НСІ буфера (рН 7,6), додавали 0,02 мл плазми крові і поміщали в термостат при 38°C . Через 10 хв додавали 0,1 мл розчину гіпурил-гістидил-лейцину. У контрольні проби субстрат додавали після зупинення реакції. Через 60 хв інкубації реакцію зупиняли додаванням 0,4 мл 20% трихлороцтової кислоти (ТХО). Осад білка видаляли центрифугуванням при 5000 об/хв протягом 15 хв. До 1,7 мл центрифугату додавали 0,3 мл 2 н NaOH для нейтралізації ТХО та 1 мл трис-НСІ буфера. Для флюориметричної реакції в кожну пробу додавали 0,4 мл 2 н NaOH і 0,1 мл

1% о-фталевого діальдегіду. Через 6 хв флюоресценцію стабілізували додаванням 0,2 мл 6 н НСІ і через 30 хв вимірювали її інтенсивність на спектрофлюориметрі Нітасні MPF-2A. Флюоресценцію проб порівнювали з стандартами, які містили 0,005 і 0,01 нмоль гістидил-лейцину. Активність АПФ виражали в наномолях гістидил-лейцину, що вивільняється за 1 хв на мл плазми крові.

Статистичний аналіз здійснювали методами варіаційної статистики за допомогою програми Origin 7.5 на комп'ютері Pentium III з використанням критерію Стюдента (t) та визначенням мінімального (досягнутого) рівня значущості (p). Різницю між показниками вважали статистично значущою при $p < 0,05$, що свідчило про 95% вірогідність. Значення показника $0,05 < p < 0,1$ свідчило про тенденцію до розбіжностей значень порівнюваних показників [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХНЄ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження дали змогу встановити, що активність АПФ сироватки крові вища в чоловіків, хворих на ЦД-2, із вперше виявленим захворюванням та з інсулінодефіцитом порівняно з групою контролю (табл. 1). У жінок таких змін не спостерігалось. Водночас концентрації ТЕЗГ були статистично нижчі в чоловіків із вперше діагностованим діабетом та у хворих з дефіцитом інсуліну порівняно з особами контролю. Серед жінок тенденцію до зниження рівня ТЕЗГ зафіксовано лише у тих, у кого була інсулінорезистентність. Рівні загального тестостерону не змінювались ні в чоловіків, ні в жінок.

Під час розподілу хворих на квінтелі залежно від інсулінемії простежувався зв'язок між інсулінемією, активністю сироваткового АПФ та рівнем ТЕЗГ (табл. 2).

Так, якщо показник АПФ у нижньому квінтелі інсулінемії в чоловіків дорівнював $(9,88 \pm 1,69)$ нмоль гіс-лей/мл·хв, то у верхньому він становив $(5,74 \pm 0,64)$ нмоль гіс-лей/мл·хв. У верхньому квінтелі спостерігалися нижчі значення ТЕЗГ (верхній квінтель — $(33,53 \pm 5,96)$ нмоль/л, нижній —

$(53,59 \pm 9,48)$ нмоль/л, $0,05 < p < 0,1$) та загального Т (верхній квінтель — $(13,38 \pm 1,68)$ нмоль/л, нижній — $(19,36 \pm 2,79)$ нмоль/л, $0,05 < p < 0,1$). Між показниками ІВТ у крайніх квінтелях різниці не спостерігалось. У жінок взаємозв'язку між досліджуваними показниками не зафіксовано (табл. 2).

Групууючи хворих за квінтелями глікемії, не вдалося встановити кореляції між значеннями активності АПФ та андрогенним забезпеченням (табл. 3).

Тривалий прийом інсуліносенситайзерів протягом одного року не впливав на активність сироваткового АПФ в осіб обох статей (табл. 4). Водночас концентрація ТЕЗГ в крові підвищувалась у жінок після призначення метформіну та розіглітазону, а в чоловіків — авандомету, що мало статистичне підтвердження. Проте показники ІВТ лишилися сталими.

Останніми роками провідна роль у регуляції андроген-естрогенних взаємовідносин в організмі (так званого тестостерон-естрадіолового шунта) відводиться саме ТЕЗГ. Встановлено, що він не тільки виконує транспортну роль, а й має важливе регуляторне значення [11]. Доведено, що ТЕЗГ є маркером інсулінорезистентності та гіперінсулінемії, хоча механізмів його участі в цих процесах ще не вивчено [15, 24, 30]. Отже, статеві особливості активності сироваткового АПФ залежно від інсулінемії з певною мірою вірогідності можна було б пояснити змінами в концентрації ТЕЗГ. Однак у жінок також зростала концентрація ТЕЗГ у нижніх квінтелях, водночас показники активності АПФ не зазнавали змін. Крім того, не виявлено взаємозв'язку між рівнем ТЕЗГ і активністю АПФ під час розподілу хворих за квінтелями ТЕЗГ та порівняння досліджуваних показників у чоловіків і жінок (табл. 5). Але простежувалася інша закономірність — у верхньому квінтелі ТЕЗГ у чоловіків спостерігалось достовірне зростання концентрації загального Т, що, ймовірно, є компенсаторною реакцією на підвищення зв'язування його вільної форми циркулюючим глобуліном.

Складається думка, що саме рівень загального Т має вплив на активність циркулюючої форми

Таблиця 1. Активність АПФ сироватки крові та показників андрогенного забезпечення організму залежно від стадії розвитку цукрового діабету 2 типу ($M \pm m$)

Група пацієнтів		АПФ, нмоль гіс-лей/(мл·хв)	Т, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %
Контроль	Чоловіки (n = 12)	$6,51 \pm 0,82$	$17,34 \pm 2,23$	$62,66 \pm 12,72$	$37,25 \pm 5,59$
	Жінки (n = 26)	$7,30 \pm 0,41$	$1,35 \pm 0,09$	$54,38 \pm 5,16$	$2,93 \pm 0,32$
Уперше виявлені	Чоловіки (n = 10)	$9,14 \pm 1,38$	$16,10 \pm 3,52$	$34,47 \pm 6,94^{**}$	$49,17 \pm 8,88$
	Жінки (n = 8)	$8,47 \pm 1,18$	$1,55 \pm 0,19$	$42,10 \pm 9,62$	$5,16 \pm 1,33$
Інсуліно-резистентність	Чоловіки (n = 23)	$6,96 \pm 0,79$	$12,27 \pm 1,10$	$52,65 \pm 9,33$	$36,22 \pm 5,82$
	Жінки (n = 14)	$7,87 \pm 0,64$	$1,76 \pm 0,25$	$27,73 \pm 5,36^*$	$8,98 \pm 2,02$
Інсулінодефіцит	Чоловіки (n = 17)	$8,80 \pm 0,97^{**}$	$12,72 \pm 1,82$	$33,31 \pm 4,13^*$	$39,05 \pm 6,04$
	Жінки (n = 14)	$7,44 \pm 0,63$	$1,40 \pm 0,21$	$50,17 \pm 13,24$	$5,49 \pm 1,60$

Примітка. Вірогідність різниці показників порівняно з такими у здорових осіб (контроль): * $p < 0,05$; ** $0,05 < p < 0,1$.

Таблиця 2. Показники активності сироваткового АПФ та андрогенного забезпечення організму залежно від інсулінемії у чоловіків та жінок, хворих на ЦД-2 (M ± m)

Квінтель показників інсуліну крові	Інсулін, мкОд/мл	НОМА	АПФ, нмоль гіс-лей/(мл·хв)	Т, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %
Чоловіки (n = 10)						
Верхній	21,27 ± 1,34	9,15 ± 1,28	5,74 ± 0,64	13,38 ± 1,68	33,53 ± 5,96	53,96 ± 11,14
4-й	12,04 ± 0,71	5,02 ± 0,43	9,18 ± 1,88	12,85 ± 2,44	59,97 ± 14,93	26,39 ± 5,84*
3-й	7,58 ± 0,21	4,22 ± 0,65	9,09 ± 1,37*	10,66 ± 1,62	38,57 ± 14,88	53,12 ± 10,09
2-й	5,37 ± 0,31	—	10,36 ± 2,22**	11,97 ± 3,49	55,23 ± 21,94	28,72 ± 5,33*
Нижній	1,78 ± 0,35	—	9,88 ± 1,69*	19,36 ± 2,79**	53,59 ± 9,48**	53,87 ± 17,45
Жінки (n = 7)						
Верхній	23,05 ± 5,46	9,87 ± 2,30	7,26 ± 1,10	1,67 ± 0,40	33,65 ± 8,10	6,08 ± 1,72
4-й	10,32 ± 0,39	4,76 ± 0,39	7,15 ± 0,98	1,97 ± 0,19	18,30 ± 3,00	13,21 ± 3,44**
3-й	6,88 ± 0,33	3,74 ± 0,36	7,32 ± 1,09	1,19 ± 0,23	29,96 ± 6,14	4,41 ± 1,13
2-й	4,11 ± 0,44	—	8,75 ± 0,37	1,35 ± 0,20	66,73 ± 24,66	4,68 ± 1,96
Нижній	1,50 ± 0,39	—	9,00 ± 1,14	1,54 ± 0,43	46,46 ± 11,57	5,66 ± 2,67

Примітка. Вірогідність різниці показників у нижньому квінтелі порівняно з такими у верхньому: * $p < 0,05$, ** $0,05 < p < 0,1$.

Таблиця 3. Показники активності сироваткового АПФ залежно від глікемії у чоловіків та жінок, хворих на ЦД-2 (M ± m)

Квінтель показників глюкози	Глюкоза, мкмоль/л	Інсулін, мкОд/мл	АПФ, нмоль гіс-лей/(мл·хв)	Т, нмоль/л	ТЕЗГ, нмоль/л	ІВТ, %
Чоловіки (n = 10)						
Верхній	14,74 ± 1,12	8,34 ± 2,89	8,21 ± 1,44	14,75 ± 1,87	55,43 ± 14,57	41,29 ± 10,92
Нижній	6,74 ± 0,36	9,37 ± 2,24	7,48 ± 1,42	14,02 ± 1,94	40,34 ± 6,83	40,87 ± 9,51
Жінки (n = 7)						
Верхній	15,52 ± 1,04	6,42 ± 1,67	7,94 ± 1,53	1,68 ± 0,41	23,67 ± 2,42	6,61 ± 1,46
Нижній	7,92 ± 0,55	6,48 ± 1,82	7,05 ± 1,21	1,60 ± 0,17	36,53 ± 5,94	4,10 ± 0,97

АПФ. Так, під час розподілу хворих за квінтелями концентрації тестостерону встановлено, що в чоловіків найвищі показники активності сироваткового АПФ спостерігались у верхньому квінтелі порівняно з нижнім ((9,77 ± 1,74) нмоль гіс-лей/(мл·хв), (6,38 ± 0,17) нмоль гіс-лей/(мл·хв) відповідно) (табл. 6). У жінок така закономірність не простежувалася. Причому виявлено ще одну закономірність — у чоловіків рівень ТЕЗГ у крові знижується паралельно зі зниженням загального Т (верхній квінтель — (63,55 ± 14,38) нмоль/л, нижній — (25,05 ± 5,82) нмоль/л, $p < 0,05$), тоді як у жінок, навпаки, зі зниженням концентрації Т рівень ТЕЗГ зростає (верхній квінтель — (22,04 ± 3,32) нмоль/л, нижній — (68,53 ± 23,83) нмоль/л, $0,05 < p < 0,1$).

Слід зазначити, що в обстежених пацієнток не зафіксовано гіперандрогенії. Із літературних дже-

рел відомо про існування в жінок із синдромом полікістозу яєчників (СПЯ) зв'язку між гіперандрогенією і порушеною ендотеліозалежною вазодилатацією, що вказує на дисфункцію ендотелію, а також на резистентність до судинорозширювальної дії інсуліну [31]. Отже, дисфункція ендотелію була пов'язана з резистентністю до інсуліну і гіперандрогенією. Доведено також, що дигідротестостерон безпосередньо підвищує локальну концентрацію АТ-ІІ в ізолюваних адипоцитах, що, на думку авторів, може зумовлювати підвищення тиску у хворих зі СПЯ [13]. Водночас встановлено, що замісна терапія фізіологічними дозами естрадіолу не збільшувала периферійного кровотоку, але зумовлювала гемодинамічний ефект, відмінний від аналогічного ефекту інсуліну [38]. Автори цього дослідження зазначали, що естрогеніндукований кар-

Таблиця 4. Активність сироваткового АПФ і андрогенна забезпеченість організму у разі лікування інсуліносенситайзерами ($M \pm m$)

Показник	Метформін		Розіглітазон		Авандомент	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Чоловіки						
	n = 5		n = 5		n = 9	
АПФ, нмоль гіс-лей/(мл·хв)	6,30 ± 1,07	7,62 ± 1,36	5,14 ± 1,02	7,03 ± 2,02	7,03 ± 0,96	7,14 ± 1,07
T, нмоль/л	8,61 ± 1,53	11,27 ± 2,12	13,96 ± 1,44	16,93 ± 2,36	11,12 ± 1,99	13,16 ± 3,98
ТЕЗГ, нмоль/л	36,31 ± 11,89	41,80 ± 11,11	44,21 ± 19,23	52,19 ± 8,54	27,69 ± 3,13	51,15 ± 10,38
ІВТ, %	36 ± 11,37	41 ± 17,40	54 ± 14,07	35,2 ± 7,97	38,62 ± 13,71	24,05 ± 6,57
Жінки						
	n = 6		n = 6		n = 4	
АПФ, нмоль гіс-лей/(мл·хв)	6,97 ± 1,18	6,12 ± 1,08	7,58 ± 0,65	6,04 ± 1,22	7,26 ± 1,47	6,32 ± 1,05
T, нмоль/л	1,72 ± 0,45	4,59 ± 3,29	1,44 ± 0,52	1,95 ± 0,65	1,85 ± 0,26	5,89 ± 2,32
ТЕЗГ, нмоль/л	25,84 ± 3,93	57,06 ± 12,93	19,36 ± 1,69	45,11 ± 7,73	28,05 ± 4,15	33,83 ± 5,43
ІВТ, %	9,41 ± 4,19	12,45 ± 9,39	7,66 ± 3,02	6,18 ± 2,60	7,70 ± 2,49	21,51 ± 10,36

Таблиця 5. Особливості змін показників активності сироваткового АПФ залежно від концентрації ТЕЗГ у чоловіків та жінок, хворих на ЦД-2 ($M \pm m$)

Квінтель показників ТЕЗГ	ТЕЗГ, нмоль/л	Інсулін, мкОд/мл	АПФ, нмоль гіс-лей/(мл·хв)	T, нмоль/л
Чоловіки (n = 10)				
Верхній	118,90 ± 16,54	7,98 ± 1,99	8,76 ± 2,01	16,97 ± 2,72
Нижній	14,03 ± 1,11*	11,64 ± 3,01	7,38 ± 0,91	9,61 ± 2,02*
Жінки (n = 7)				
Верхній	99,01 ± 17,42	7,61 ± 2,39	7,61 ± 0,54	1,19 ± 0,16
Нижній	14,25 ± 1,25*	9,33 ± 0,91	7,44 ± 0,91	1,64 ± 0,32

Примітка. Вірогідність різниці показників у нижньому квінтелі порівняно з такими у верхньому: * $p < 0,05$.

Таблиця 6. Залежність показників активності сироваткового АПФ від концентрації загального T у чоловіків та жінок, хворих на ЦД-2 ($M \pm m$)

Квінтель показників ТЕЗГ	T, нмоль/л	Інсулін, мкОд/мл	АПФ, нмоль гіс-лей/(мл·хв)	ТЕЗГ, нмоль/л
Чоловіки (n = 10)				
Верхній	23,65 ± 1,98	10,18 ± 3,19	9,77 ± 1,74	63,55 ± 14,38
Нижній	4,92 ± 0,46*	10,60 ± 1,81	6,38 ± 0,77**	25,05 ± 5,82*
Жінки (n = 7)				
Верхній	2,74 ± 0,25	9,61 ± 1,94	7,12 ± 0,96	22,04 ± 3,32
Нижній	0,59 ± 0,09*	8,60 ± 4,89	7,62 ± 0,70	68,53 ± 23,83**

Примітка. Вірогідність різниці показників у нижньому квінтелі порівняно з такими у верхньому: * $p < 0,05$, ** $0,05 < p < 0,1$.

діозахист можна пояснити поліпшенням метаболічного профілю завдяки антиатерогенним та антиоксидантним властивостям естрогенів [9, 14]. Водночас опубліковано й інші дані, які не вказують на дисфункцію ендотелію у жінок зі СПЯ порівняно з підібраними за віком контрольними особами і не демонструють кореляції з резистентністю до інсуліну або гіперандрогенією [21]. Тобто питання щодо зв'язку РАС зі статевими гормонами лишається остаточно нез'ясованим.

Одержані нами результати пояснюють деякі особливості взаємозв'язку між інсуліном і РАС. Відомо, що підвищення чутливості до інсуліну в «сільчутливих» осіб у разі збільшення вживання ними солі, перебуває у зворотній залежності від РАС. Такий ефект спостерігався лише в чоловіків, що дало підстави авторам дослідження припустити можливість впливу статевих гормонів [25]. Встановлена кореляція показника інсуліну та рівня Т у плазмі крові чоловіків підтверджує висловлене припущення.

На жаль, дотепер незрозуміло, як впливає інсулін і тестостерон на біосинтез АПФ у репродуктивних органах, де він має свої структурні особливості і його концентрація найвища в організмі. Також невідомий внесок «репродуктивного» АПФ в утворення сироваткової циркулюючої форми ферменту. Показано, що соматичний і тестикулярний ферменти, попри близькі ензиматичні властивості, не є еквівалентними за фізіологічними функціями [17]. У сім'яниках людини і ссавців синтезується тестикулярний АПФ, поліпептидний ланцюг якого відрізняється від соматичного ферменту. Загалом, первинна структура АПФ ендотеліальних клітин людини складається з двох великих доменів одного поліпептидного ланцюга [36] і синтезується практично в усіх соматичних клітинах за винятком сім'яників [16]. Крім того, в організмі виявлені активні низькомолекулярні природні форми АПФ, відповідні кожному з доменів. Специфічні інгібітори АПФ гальмують активність обох доменів, дещо розрізняючись за ефективністю [1], але невідомо, як впливають на АПФ у репродуктивних органах. Отже, на сьогодні встановлено, що АПФ представлено в організмі різними білковими формами, відмінними за структурою і функціональними особливостями. Однак взаємовідносин між цими формами остаточно не з'ясовано. Можна припустити, що фізіологічний рівень тестостерону регулює біо-

синтез АПФ у репродуктивних органах чоловіків і тим самим впливає на збалансованість РАС, зокрема на циркулюючу форму АПФ.

Крім того, взаємозв'язок інсулінемії і концентрації тестостерону з активністю АПФ напевно пов'язаний і з генетичними особливостями функціонування ферменту. Носії I/I генотипу мають найнижчий рівень ферменту, тоді як у людей з D/D генотипом він максимальний. Генотип I/D характеризується проміжними рівнями АПФ. Установлено, що генотип D/D є чинником ризику гострого інфаркту міокарда в пацієнтів до 50 років, коли ще немає гормональних порушень. Так, під час обстеження доволі великої популяції (3145 осіб) у рамках Фремінгемського дослідження виявлено виражений зв'язок D-алеля гена АПФ з рівнем діастолічного тиску в чоловіків, тоді як у жінок така закономірність не спостерігалася [28]. Ці дані підтверджують взаємозв'язок між андрогенною забезпеченістю чоловіків і генетичними особливостями АПФ. Водночас результати обстеження великої популяції (1919 осіб — 762 хворих на гіпертензію і 1157 здорових осіб) показали асоціацію D-алеля гена АПФ з більшою масою міокарда лівого шлуночка у жінок із гіпертензією, але не виявлено зв'язку з рівнем артеріального тиску [18].

Згідно з даними літератури, гормональна замісна терапія у жінок при постменопаузі знижує активність сироваткового АПФ і підвищує рівень брадикініну в плазмі крові, що позитивно впливає на регуляцію артеріального тиску [27]. Такий ефект спостерігався у хворих із генотипом I/D та D/D, і не було при генотипі I/I. Рівень брадикініну зростає у всіх досліджуваних групах. Це дало авторам підстави припустити, що підвищення брадикініну під час замісної гормональної терапії у жінок у постменопаузі не залежить від активності сироваткового АПФ [37]. Крім того, наведені факти підтвердили, що гормональний вплив на активність циркулюючої форми АПФ може залежати від генетичних особливостей людини.

ВИСНОВКИ

Результати, одержані в наших дослідженнях і дані літератури свідчать про існування статевих особливостей у функціонуванні циркулюючої форми АПФ, які визначаються у чоловіків інсулінемією і рівнем тестостерону в крові.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Елисеєва Ю.Е. Ангиотензин-превращающий фермент, его физиологическая роль // Вопросы медицинской химии.— 2001.— Т.47, № 1.— С. 43—54.
2. Калінська Л.М., Кононенко В.Я., Комисаренко І.В. Вивчення ролі ренін-ангіотензинової системи в патогенезі гіпертензивного синдрому при хворобі Іценка—Кушинга і обґрунтування доцільності використання каптоп-

риту при цій патології // Доповіді НАН України.— 1995.— № 12.— С. 113—116.

3. Павлухина Л.В., Елисеєва Ю.Е., Поздnev В.Ф., Орехович В.Н. Определение активности карбоксикапепсина в сыворотке крови человека // Вопросы мед. химии.— 1975.— Т.1, № 1.— С. 54—59.

4. Сергиенко В.И., Бонгарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях.— М.: Гэотар-Медиа, 2006.— 303 с.

5. Bonora E., Targher G., Alberiche M. et al. 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*.— 2000.— Vol. 23, N 1.— P. 57—63.
6. Canivet B., Squara P., Raybaud M. et al. Angiotensin-converting enzyme and diabetes mellitus // *Rev. Med. Interne*.— 1983.— Vol. 4, N 2.— P. 115—118.
7. Cherney D.Z., Sochett E.B., Miller J.A. Gender differences in renal responses to hyperglycemia and angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetes // *Kidney Int*.— 2005.— Vol. 68, N 4.— P. 1722—1728.
8. Clark A.F., Marcellus S., deLory B., Bird C.E. Plasma testosterone free index: a better indicator of plasma androgen activity? // *Fertil. Steril*.— 1975.— Vol. 26, N 10.— P. 1001—1005.
9. Dubey R.K., Oparil S., Imthurn B., Jackson E.K. Sex hormones and hypertension // *Cardiovasc. Res*.— 2002.— Vol. 53, N 3.— P. 688—708.
10. Ehlers M.R., Riordan J.F. Angiotensin-converting enzyme: new concepts concerning its biological role // *Biochemistry*.— 1989.— Vol. 28, N 13.— P. 5311—5318.
11. Fortunati N. Sex hormone-binding globulin: not only a transport protein. What news is around the corner? // *J. Endocrinol. Invest*.— 1999.— Vol. 22, N 3.— P. 223—234.
12. Gandhi S.K., Gainer J., King D., Brown N.J. Gender affects renal vasoconstrictor response to Ang I and Ang II // *Hypertension*.— 1998.— Vol. 31, N 1.— P. 90—96.
13. Harte A.L., Rodriguez-Cuenca S., Valsamakis G. et al. The effect of testosterone on the regulation of the renin angiotensin system in human abdominal subcutaneous adipocytes in vitro // *Diabetologia*.— 2004.— Vol. 47 (suppl.).— P. A1139
14. Harvey P. Oestrogen and vascular disease // *Aust. N.Z. J. Med*.— 1999.— Vol. 29.— P. 473—479
15. Heald A.H., Anderson S.G., Ivison F. et al. Low sex hormone binding globulin is a potential marker for the metabolic syndrome in different ethnic groups // *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*.— 2005.— Vol. 113, N 9.— P. 522—528.
16. Hooper N.M. Angiotensin converting enzyme: implications from molecular biology for its physiological functions // *Int. J. Biochem*.— 1991.— Vol. 23, N 7—8.— P. 641—647.
17. Kessler S.P., Rowe T.M., Gomos J.B. et al. Physiological non-equivalence of the two isoforms of angiotensin-converting enzyme // *J. Biol. Chem*.— 2000.— Vol. 275, N 34.— P. 26259—26264.
18. Kimura M., Yokota M., Fujimura T. et al. Association of a deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene with left-ventricular hypertrophy in Japanese women with essential hypertension; multicenter study of 1919 subjects // *Cardiology*.— 1997.— Vol. 88, N 4.— P. 309—314.
19. Khalil R.A. Sex hormones as potential modulators of vascular function in hypertension // *Hypertension*.— 2005.— Vol. 46, N 2.— P. 249—254.
20. Krege J.H., John S.W.M., Langenbach L.L. et al. // *Nature*.— 1995.— Vol. 375.— P. 146—148.
21. Mather K. J., Verma. S., Corenblum B., Anderson T.J. Normal endothelial function despite insulin resistance in healthy women with the polycystic ovary syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.— 2000.— Vol. 85.— P. 1851—1856.
22. Matthews D.R., Wallace T.M. The assessment of insulin resistance in man // *Diabetic Medicine*.— 2002.— Vol. 19.— P. 527—534.
23. McBride S.M., Flynn F.W., Ren J. Cardiovascular alteration and treatment of hypertension: do men and women differ? // *Endocrine*.— 2005.— Vol. 28, N 2.— P. 199—207.
24. McElduff A., Hitchman R., McElduff P. Is sex hormone-binding globulin associated with glucose tolerance? // *Diabet. Med*.— 2006.— Vol. 23, N 3.— P. 306—312.
25. Melander O., Groop L., Hulthen U.L. Effect of salt on insulin sensitivity differs according to gender and degree of salt sensitivity // *Hypertension*.— 2000.— Vol. 35.— P. 827—831.
26. Miller J.A., Anacta L.A., Cattran D.C. Impact of gender on the renal response to angiotensin II // *Kidney. Int*.— 1999.— Vol. 55, N 1.— P. 278—285.
27. Nogawa N., Sumino H., Ichikawa S. et al. Effect of long-term hormone replacement therapy on angiotensin-converting enzyme activity and bradykinin in postmenopausal women with essential hypertension and normotensive postmenopausal women // *Menopause*.— 2001.— Vol. 8, N 3.— P. 210—215.
28. O'Donnell C.J., Ridker P.M., Glynn R.J. et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians // *Circulation*.— 1997.— Vol. 95, N 5.— P. 1132—1137.
29. Orshal J.M., Khalil R.A. Gender, sex hormones, and vascular tone // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*.— 2004.— Vol. 286, N 2.— P. 233—249.
30. Pang X.H., Gu W. Association of serum sex hormone-binding globulin with type 2 diabetes // *Zhejiang. Da. Xue. Xue. Bao. Yi. Xue. Ban*.— 2004.— Vol. 33, N 1.— P. 60—64.
31. Paradisi G., Steinberg H. O., Hemphfling A. et al. Polycystic ovary syndrome is associated with endothelial dysfunction // *Circulation*.— 2001.— Vol. 103.— P. 1410—1415
32. Proudler A.J., Ahmed A.I., Crook D. et al. Hormone replacement therapy and serum angiotensin-converting-enzyme activity in postmenopausal women // *Lancet*.— 1995.— Vol. 346, N 8967.— P. 89—90.
33. Proudler A.J., Cooper A., Whitehead M., Stevenson J.C. Effects of oestrogen-only and oestrogen-progestogen replacement therapy upon circulating angiotensin I-converting enzyme activity in postmenopausal women // *Clin. Endocrinol (Oxf)*.— 2003.— Vol. 58, N 1.— P. 30—35.
34. Rogers J.L., Mitchell A.R., Maric C. et al. Effect of sex hormones on renal estrogen and angiotensin type 1 receptors in female and male rats // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol*.— 2007.— Vol. 292, N 2.— P. 794—799.
35. Skidgel R.A., Erdos E.G. The broad substrate specificity of human angiotensin I converting enzyme // *Clin. Exp. Hypertens. A*.— 1987.— Vol., N 2—3.— P. 243—259.
36. Soubrier F., Alhenc-Gelas F., Hubert C. et al. Two putative active centers in human angiotensin I-converting enzyme revealed by molecular cloning // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.— 1988.— Vol. 85, N 24.— P. 9386—9390.
37. Sumino H., Ichikawa S., Ohyama Y. et al. Effects of hormone replacement therapy on serum angiotensin-converting enzyme activity and plasma bradykinin in postmenopausal women according to angiotensin-converting enzyme-genotype // *Hypertens. Res*.— 2003.— Vol. 26, N 1.— P. 53—58.
38. Vehkavaara S., Westerbacka J., Hakala-Ala-Pietila T. et al. Effect of estrogen replacement therapy on insulin sensitivity of glucose metabolism and preresistance and resistance vessel function in healthy postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab*.— 2000.— Vol. 85.— P. 4663—4670
39. Wu Z., Maric C., Roesch D.M. et al. Estrogen regulates adrenal angiotensin AT1 receptors by modulating AT1 receptor translation // *Endocrinology*.— 2003.— Vol. 144, N 7.— P. 3251—3261.
40. Wu Z., Zheng W., Sandberg K. Estrogen regulates adrenal angiotensin type 1 receptors by modulating adrenal angiotensin levels // *Endocrinology*.— 2003.— Vol. 144, N 4.— P. 1350—1356.

**АКТИВНОСТЬ СЫВОРОТОЧНОГО АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОЛА И АНДРОГЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ**

О.В. Корпачева-Зиных, Л.Н. Калининская

Исследованы половые особенности изменений активности сывороточного АПФ у больных сахарным диабетом 2 типа пожилого возраста на разных этапах развития заболевания в зависимости от андрогенного обеспечения организма. Установлено, что активность АПФ сыворотки крови была более высокой у мужчин, больных сахарным диабетом 2 типа, с впервые выявленным заболеванием, а также имеющих дефицит инсулина, по сравнению с контрольной группой. У женщин такие изменения не отмечены. Долговременное назначение инсулиносенситайзеров в течение одного года не влияло на активность сывороточного АПФ у лиц обоих полов. Результаты, полученные в исследовании, свидетельствуют о существовании половых особенностей в функционировании циркулирующей формы АПФ, которые предопределяются у мужчин инсулинемией и уровнем тестостерона в крови.

**THE ACTIVITY OF SERUM ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME
IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS
DEPENDING ON GENDER AND ANDROGEN SUPPLY**

O.V. Korpacheva-Zinych, L.M. Kalynska

Some peculiarities of the gender activity of serum angiotensin-converting enzyme (ACE) depending on androgen supply were investigated in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (DM-2) at different stages of the disease development. It has been established that serum ACE activity was higher in patients with DM-2, with newly exposed diabetes and those with insulin deficiency in comparison with the control group. These changes were not revealed in women. The long-term administration of insulin sensitizers (metformin and rosiglitazone) during one year had no effects on the serum ACE activity in both genders. The obtained results suggest that presence of gender-related peculiarities in the function of the circulating ACE form, in men they are predisposed by the blood levels of insulin and testosterone.