

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Український журнал дитячої ендокринології.— ISSN 2304-005X (Print), ISSN 2523-4277 (Online).— 2019.— № 4.— С. 36—42.

# Зв'язок статевих стероїдів із рівнем С-реактивного білка у підлітків з гіпоандрогенією

**Н. В. Шляхова**ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України»,  
Харків

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

**Мета роботи** — встановити, чи пов'язаний низький рівень тестостерону в підлітковому віці ще до виявів системних захворювань з вмістом високочутливого С-реактивного білка, який є біомаркером субклінічного системного запалення.

**Матеріали та методи.** У відділенні ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України обстежено 84 хлопців віком 14–18 років із затримкою статевого розвитку (з них 41 підліток із гіпоандрогенією та 21 практично здоровий одноліток із рівнем статевого розвитку, який відповідає віку). Визначення рівня тестостерону, естрадіолу, секс-стероїдзв'язувального глобуліну, дигідротестостерону, високочутливого С-реактивного білка (СРБ) проводили методом ELISA. Розраховували індекс вільного андрогену та величину співвідношення тестостерон/естрадіол.

**Результати та обговорення.** Групи спостереження статистично значущо не відрізнялися за середнім віком та індексом маси тіла. У 43,9 % підлітків з гіпоандрогенією спостерігали недостатню масу тіла, 19,5 % мали надлишкову масу тіла або ожиріння. Рівні СРБ були статистично значущо вищими у хлопців з гіпоандрогенією (медіана (міжквартильний діапазон)) — 1,0 (0,3–3,4) та 0,1 (0,1–0,4) відповідно,  $p = 0,017$ ). Регресійний аналіз виявив наявність обернено пропорційного зв'язку між вмістом СРБ і рівнем тестостерону ( $r = -0,434$ ,  $p = 0,005$ ), секс-стероїдзв'язуючого глобуліну ( $r = -1,468$ ,  $p < 0,0001$ ) та величиною співвідношення тестостерон/естрадіол ( $r = -0,397$ ,  $p = 0,004$ ). Після коригування за віком та індексом маси тіла обернено пропорційні зв'язки залишилися статистично значущими. Вміст естрадіолу, дигідротестостерону та індекс вільного андрогену не мали статистично значущих зв'язків з рівнем СРБ. Ці дані підтверджують протизапальні властивості андрогенів.

**Висновки.** У хлопців із гіпоандрогенією спостерігається статистично значуще підвищення рівня СРБ. Вміст тестостерону та секс-стероїдзв'язувального глобуліну у підлітків були обернено пропорційно зв'язані з вмістом СРБ незалежно від віку та індексу маси тіла.

**Ключові слова:** тестостерон, естрадіол, С-реактивний білок, пубертат.

Наявні дані свідчать, що дефіцит тестостерону у чоловіків є незалежним чинником серцево-судинного ризику, який пов'язаний з ожирінням, метаболічним синдромом та діабетом 2 типу [13, 15].

Вплив тестостерону визначається відповідними андрогеновими рецепторами (АР), які зв'язуються зі специфічними промоторними ділянками генів-мішеней. Деякі ефекти тестостерону не залежать від андрогенових рецепторів і дій, котрі опосередковані його перетворенням на інші активні гормо-

ни — естрадіол і дигідротестостерон [9]. Рівень загального тестостерону в крові складається з вільного тестостерону, пов'язаного з альбуміном, і тестостерону, пов'язаного із секс-стероїдзв'язувальним глобуліном (ССЗГ). Вважають, що біологічно доступний активний тестостерон являє собою сукупність вільного і пов'язаного з альбуміном тестостерону, а зв'язуючись із ССЗГ, тестостерон дисоціює повільно, а отже, визначається як відносно неактивний. Крім того, важливе значення має чутливість АР [12, 16]. У чоловіків з біль-

Стаття надійшла до редакції 9 жовтня 2019 р.

Шляхова Наталія Василівна, к. мед. н., завідувач лабораторії клінічної імунології ДУ «ІОЗДП НАМН»  
61153 м. Харків, просп. Ювілейний, 52-А  
E-mail: nv\_shlyakhova@ukr.net

шою чутливістю рецепторів у нормі зазвичай низький рівень сироваткового тестостерону, тоді як у чоловіків зі зниженою чутливістю АР його вміст наближається до верхньої межі норми [37].

Хронічне запалення, котре свідчить про тривалу низькорівневу активацію імунної системи, вважають загальним патофізіологічним механізмом, який лежить в основі розвитку різноманітних неінфекційних захворювань [9] і особливо серцево-метаболических розладів [11, 31]. Один із маркерів субклінічного запалення — С-реактивний білок (СРБ). Його підвищений рівень у сироватці крові є сильним незалежним предиктором серцево-судинних захворювань навіть за відсутності клінічних симптомів [28].

Установлено клітинні та молекулярні шляхи запального процесу, але залишається багато питань, зокрема щодо ролі статевих стероїдів у запальних реакціях [27, 30]. Обговорюють, як можуть взаємодіяти статеві гормони і шляхи запалення, впливаючи на процеси старіння або розвиток та прогресування хронічних захворювань, зокрема серцево-судинних і раку простати у чоловіків. У декількох епідеміологічних та клінічних дослідженнях оцінено перехресний зв'язок між статевими гормонами і запальними біомаркерами у чоловіків, але результати є суперечливими. Повідомлено про підвищення у відповідь на дефіцит андрогенів рівня запальних біомаркерів, зокрема інтерлейкіну (ІЛ)-6, ІЛ-1 $\beta$ , фактора некрозу пухлини (ФНП)- $\alpha$  та СРБ у чоловіків з дефіцитом тестостерону [21]. У низці досліджень продемонстровано, що терапія тестостероном знижує рівень запальних медіаторів [32].

Отже, тестостерон відіграє певну роль в патофізіології запалення, але не встановлено механізми, які б пояснювали значення андрогенів в ослабленні запальних процесів. На підставі власних досліджень S. Khosla зі співавт. дійшли висновку, що ефекти тестостерону та естрадіолу *in vitro* та *in vivo* мають певні відмінності, що, ймовірно, опосередковується їх додатковим впливом на інші медіатори дії статевих стероїдів [17]. Вони показали значне, але недостовірне підвищення сироваткового рівня ФНП- $\alpha$ , ІЛ-6 і розчинного рецептора ІЛ-6 у літніх чоловіків за умови пригнічення ендogenous вироблення тестостерону та естрадіолу, хоча таке збільшення було відсутнє у чоловіків, котрі отримували або естрадіол, або тестостерон.

Отримано докази імуносупресивних ефектів андрогенів. Так, частота автоімунних захворювань вище у чоловіків з гіпоандрогенією (ГА) [31]. Дослідження показали, що індукція гіпогонадизму у літніх чоловіків супроводжується значним збільшенням концентрації ІЛ-6 [17], який є потужним стимулятором запалення, і що активація рецептора андрогену чинить прямиий протизапальний ефект [33]. Припускають, що механізм імуносупресивної дії андрогенів може полягати у безпо-

середньому впливі на експресію запальних генів [6, 7] або у пригніченні активації ядерного фактора- $\kappa$ B [33].

Дослідженнями виявлено роль естрогенів у чоловічій фізіології [20]. Естрадіол є основним біологічно активним естрогеном, більша його частина (до 80 %) утворюється у дорослих чоловіків у результаті ароматизації тестостерону, насамперед у жировій тканині. Припускають, що потенційний прямо пропорційний зв'язок між естрадіолом і СРБ впливає на експресію генів у печінці [34].

Хоча описано роль статевих гормонів у запальних процесах, дані різних досліджень про зв'язок між рівнем статевих гормонів та маркерами запалення суперечливі. Так, у дослідженні InCHIANTI виявлено обернено пропорційний зв'язок між загальним рівнем тестостерону та розчинним рецептором ІЛ-6 (sIL6r), але не з ІЛ-6, ФНП- $\alpha$  або ІЛ-1 $\beta$  [21]. В метааналізі даних 400 чоловіків віком 40–80 років встановлено зв'язок між рівнем СРБ та естрадіолу, але не із загальним або біодоступним вмістом тестостерону [24]. Рандомізовані випробування добавок тестостерону показали зниження рівня ФНП- $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ , але не вплив на СРБ [25].

Не вирішено питання щодо взаємозв'язку між рівнями тестостерону та СРБ. У дослідженнях, в яких було встановлено статистично значущий обернено пропорційний зв'язок між ними, було залучено відносно молодшу групу пацієнтів, тоді як у дослідження, в яких не вдалося встановити зв'язок між тестостероном і СРБ, — літніх чоловіків. Н. R. Nakhai Pour зі співавт. спочатку виявили обернено пропорційний зв'язок між рівнями тестостерону і СРБ, але після коригування даних за віком цей зв'язок був статистично незначущим [25]. Іншим можливим поясненням зв'язку між рівнями тестостерону та СРБ є центральне ожиріння. Y. Zhang зі співавт. припустили, що ожиріння з доведеними прозапальними властивостями, а також його зв'язок зі зниженим рівнем тестостерону можуть бути чинником, який впливає на зв'язок між рівнями тестостерону та СРБ. Автори показали, що статистична сила зв'язку знизилася після того, як дані були скориговані за обводом талії або коли аналізували лише підгрупу пацієнтів з ожирінням [36].

Репрезентативне дослідження чоловіків у США виявило помірні статистично значущі обернено пропорційні зв'язки між вмістом загального і розрахованого вільного тестостерону та концентрацією СРБ і прямо пропорційні — між рівнем загального та розрахованого вільного естрадіолу та вмістом СРБ і лейкоцитів, що узгоджується з гіпотезою щодо протизапальної дії андрогенів та прозапальних властивостей естрогенів [32].

Вищі рівні загального і біодоступного естрадіолу були пов'язані з підвищеним вмістом СРБ. Цей зв'язок залишався статистично значущим після

поправки на вік і серцево-судинні чинники ризику в дослідженні Н. R. Nakhai Pour зі співавт. [24]. Автори повідомили про відсутність зв'язку між вмістом СРБ і фізіологічними рівнями загального або біодоступного тестостерону і дегідроепіандростерону сульфату після поправки на вікові та серцево-судинні чинники ризику в чоловіків середнього та літнього віку.

Таким чином, дані літератури щодо участі статевих стероїдів у запальних реакціях суперечливі. В доступній літературі майже відсутні дані щодо взаємозв'язку між рівнями статевих гормонів і маркерів запалення у хлопців пубертатного віку. Обмежена кількість досліджень присвячена молодим чоловікам, котрі страждають на безпліддя [8, 35]. У більшості досліджень розглянуто вплив андрогенів на запальні реакції у літніх чоловіків [17, 21] та/або їх зв'язок з виникненням серцево-судинних захворювань [26], діабету 2 типу [29], дисліпидемії [10, 14] і метаболічного синдрому [19]. Крім того, зі збільшенням віку складніше встановлювати причинно-наслідкові зв'язки з урахуванням коморбідних станів, шкідливих звичок, прийому протизапальних препаратів тощо.

**Мета роботи** — встановити, чи пов'язаний низький рівень тестостерону в підлітковому віці ще до виявів системних захворювань з вмістом високочутливого С-реактивного білка, який є біомаркером субклінічного системного запалення.

## Матеріали та методи

У відділенні ендокринології Інституту охорони здоров'я дітей та підлітків НАМН України було обстежено 84 хлопців віком 14–18 років відповідно до протоколів надання спеціалізованої допомоги дітям з ендокринною патологією [4]. Дослідження проведено з дотриманням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину. Матеріали перевірено та схвалено комітетом з біоетики інституту. Батьки всіх пацієнтів надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Клінічне обстеження передбачало огляд ендокринолога, педіатра, невропатолога та інших спеціалістів за потреби.

Об'єктивна оцінка рівня статевого дозрівання підлітків полягала у вивченні комплексу ознак, які характеризують стан зовнішніх статевих органів (форма, наявність чи відсутність пігментації, складчастості калитки, вимірювання обводу тестикул і довжини статевого члена), характер оволосіння лобка, пахвових западин, обличчя, з підрахунком індексу маскулінізації (ІМ) [1]. Стадії розвитку чоловічих статевих органів та статевого оволосіння трактували за Marshall і Tanner [22]. Характер статевого дозрівання визначали, зіставляючи значення ІМ обстежених із середніми

показниками, розрахованими раніше [3]. Затримку статевого розвитку (ЗСР) діагностували в разі уповільнення темпів статевого розвитку більш ніж на два роки [2].

Оцінку індексу маси тіла (ІМТ) проводили за протоколами [4] відповідно до віку та статі. Якщо ІМТ перевищував 97 %, то діагностували ожиріння,  $85 \% \leq \text{ІМТ} \leq 97 \%$  розцінювали як наявність надлишкової маси тіла. Недостатню масу тіла констатували при її зниженні відносно 25 %.

Визначення рівня тестостерону, естрадіолу, ССЗГ, дигідротестостерону (ДГТ), високочутливого СРБ проводили методом ELISA з використанням тест-систем «Гранум» (Україна, тестостерон, естрадіол), «Хема» (Росія, СРБ), «Бест Діагностик» (Україна, ССЗГ), «ДВС» (Канада, ДГТ). Як нормативні показники статевих стероїдів використовували вікові нормативи, розроблені в інституті [5]. Для непрямой оцінки вільного тестостерону розраховували індекс вільного андрогену (FAI,  $100 \cdot \text{тестостерон} / \text{SHBG}$ ) [23]. Також розраховували співвідношення тестостерон/естрадіол.

Для статистичного аналізу використовували SPSS 17.00. Дані узагальнено по групах з використанням середнього арифметичного значення (M) і стандартної похибки середнього (SE) для нормально розподілених безперервних змінних, медіани (Me) і міжквартильного діапазону (Lq-Uq) — у разі розподілу, відмінного від нормального, частот (%) — для номінальних або порядкових даних. Однофакторний аналіз ANOVA використано для аналізу нормально розподілених даних, а непараметричні тести — для порівняння змінних з розподілом, відмінним від нормального. Для оцінки зв'язку між статевими гормонами і СРБ застосовано моделі лінійної регресії. Оскільки розподіл рівнів СРБ та сироваткових гормонів не відповідав нормальному, при проведенні регресійного аналізу використано логарифмічні перетворення їх показників. Log<sub>10</sub> трансформовані рівні аналізували як безперервні змінні. Значення  $p < 0,05$  вважали статистично значущим.

## Результати та обговорення

При проведенні клінічного обстеження у 63 хлопців діагностовано затримку статевого розвитку. Лабораторні дослідження показали, що більшість підлітків (65,1 %) із ЗСР мають рівні тестостерону, нижчі за вікові норми. Їх віднесено до групи ГА. Хлопці із ЗСР та нормальним рівнем тестостерону були виділені в окрему групу (дані не наведено) для встановлення причин затримки статевого розвитку і вилучено з порівняльного аналізу.

Групу порівняння (n = 21) утворено з практично здорових однолітків з рівнем статевого розвитку, який відповідає віку. В одного підлітка виявлено незначне зниження рівня тестостерону за нор-

Таблиця 1  
Характеристика обстежених підлітків

Показник	Група гіпоандрогенії (n = 41)	Група порівняння (n = 21)	P
Вік, роки	15,08 ± 0,21	15,79 ± 0,33	0,09
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	19,60 ± 0,94	20,6 ± 0,71	0,58
Недостатня маса тіла	18 (43,9 %)	2 (9,5 %)	
Надлишкова маса тіла	4 (9,76 %)	—	
Ожиріння	4 (9,76 %)	—	
Тестостерон, нмоль/л	3,33 (1,10–6,61)	24,84 (11,80–36,06)	< 0,0001
Естрадіол, нмоль/л	0,17 (0,09–0,22)	0,18 (0,16–0,22)	0,53
Секс-стероїдзв'язуючого глобулін, нмоль/л	17,3 (16,2–18,6)	47,5 (36,0–78,0)	< 0,0001
Дигідротестостерон, нмоль/л	342,75 (298,5–458,2)	489,3 (387,3–621,5)	0,06
Індекс вільного андрогену, у. о.	15,14 (4,35–25,99)	51,0 (26,91–73,65)	0,0012
Тестостерон/естрадіол, у. о.	19,5 (8,0–45,5)	129,7 (74,80–206,06)	< 0,0001
СРБ, мг/л	1,0 (0,3–3,4)	0,1 (0,1–0,4)	0,017

Примітка. Дані наведено як M ± SE, Me (Lq-Uq) або %.

мальних показників лютеїнізувального і фолікулостимулювального гормонів та відсутність будь-яких ознак ЗСР або інших захворювань.

Загальну характеристику підлітків наведено в табл. 1. Групи статистично значущо не відрізнялися за середнім віком та ІМТ. Майже у половини підлітків з ГА (43,9 %) спостерігали недостатню масу тіла, а 19,5 % хлопців мали надлишкову масу тіла або ожиріння.

Підлітки із ГА мали статистично значущо нижчі рівні ССЗГ, FAI та співвідношення тестостерон/естрадіол. Цікаво, що вміст естрадіолу був однаковим в обох групах. Концентрації ДГТ також статистично значущо не відрізнялися в групах спостереження, хоча і були дещо зниженими у хлопців з ГА (p = 0,06).

Рівень СРБ був статистично значущо вищим у хлопців з ГА. Цей показник був обернено пропорційно пов'язаний з концентраціями тестостерону, ССЗГ та співвідношенням тестостерон/

естрадіол (табл. 2). Після коригування за віком та ІМТ обернено пропорційні зв'язки залишилися статистично значущими. Вміст естрадіолу, ДГТ та FAI не мав статистично значущого зв'язку з рівнем СРБ.

Отримані нами дані свідчать, що вже в підлітковому віці у хлопців з ГА спостерігається підвищення маркера запалення СРБ. Його рівень мав обернено пропорційний зв'язок з вмістом тестостерону та ССЗГ, але не з індексом вільного тестостерону. Ці зв'язки залишалися статистично значущими після поправки на вік та індекс маси тіла. Не встановлено асоціацій між рівнями ДГТ і естрадіолу та СРБ. Ці дані підтверджують протизапальні властивості андрогенів.

Отримані нами дані узгоджуються з результатами J. Vobjer зі співавт., які також спостерігали підвищені рівні СРБ у гіпогонадних чоловіків віком 18–50 років. Ці відмінності спостерігалися і після коригування за віком та ІМТ, хоча значущих асо-

Таблиця 2  
Зв'язок між рівнем статевих стероїдів і вмістом С-реактивного білка

	СРБ	P	СРБ + вік	P	СРБ + вік + ІМТ	P
Тестостерон	-0,434 (-0,734, -0,134)	0,005	-0,476 (-0,782, -0,160)	0,004	-0,382 (-0,733, -0,031)	0,034
Естрадіол	0,233 (-0,337, 0,784)	0,80	0,253 (-0,339, 0,844)	0,43	0,193 (-0,380, 0,765)	0,50
Тестостерон/ естрадіол	-0,397 (-0,660, -0,135)	0,004	-0,400 (-0,667, -0,134)	0,004	-0,325 (-0,615, -0,034)	0,03
ССЗГ	-1,468 (-1,193, -1,022)	< 0,001	-1,473 (-1,922, -1,025)	< 0,001	-1,358 (-1,801, -0,914)	< 0,001
FAI	-0,032 (-0,370, 0,306)	0,85	-0,019 (-0,378, 0,339)	0,91	0,190 (-0,169, 0,549)	0,29
ДГТ	-0,324 (-1,359, 0,711)	0,526	-0,334 (-1,420, 0,752)	0,532	-0,392 (-1,385, 0,601)	0,423

Примітка. Дані наведено як B (95 % довірчий інтервал).

ціації СРБ із загальним і вільним тестостероном та естрадіолом в цьому дослідженні не встановлено [8].

У дослідженні V. Kurelian зі співавт., проведеному з участю понад 1500 чоловіків, виявлено обернено пропорційний зв'язок вмісту загального і вільного тестостерону, а також ССЗГ з рівнем СРБ після поправки на вік, ІМТ, супутні захворювання та чинники, пов'язані зі способом життя [18]. Однак майже дві третини обстежених були старше 40 років і близько половина з них використовували протизапальні препарати. Прямо пропорційний зв'язок між рівнями естрадіолу (загального і вільного) та СРБ не був статистично значущим. Ці дані узгоджуються з результатами, отриманими нами, хоча в нашому дослідженні хлопці були значно молодші та не мали супутньої хронічної патології.

Перехресне дослідження NHANES [32] з участю 809 чоловіків старше 20 років виявило значущий обернено пропорційний зв'язок між концентрацією тестостерону та вмістом СРБ і помірний прямо пропорційний зв'язок між загальним і розрахованим вільним естрадіолом та вмістом СРБ. Статистична значущість взаємозв'язків зберігалася після коригування на вік, етнічну приналежність, ІМТ, обвід талії, діабет, тютюнопаління, споживання алкоголю, фізичну активність. Концентрація ССЗГ була обернено пропорційно

пов'язана з вмістом СРБ, але цей взаємозв'язок не був статистично значущим після взаємного коригування загального тестостерону та естрадіолу. В цілому концентрації андростандіолу глюкуроніду не були пов'язані з рівнем СРБ, але виявлено значущий взаємозв'язок між концентраціями андростандіолу глюкуроніду та СРБ залежно від ІМТ: вміст андростандіолу глюкуроніду був обернено пропорційно пов'язаний з рівнем СРБ у чоловіків з ожирінням і прямо пропорційно — у чоловіків з нормальним ІМТ.

Отже, результати наших досліджень свідчать про вищий рівень СРБ у підлітків із ГА навіть за відсутності супутніх хронічних і метаболічних захворювань. Вміст тестостерону безпосередньо асоціювався із субклінічним запаленням, що може бути частиною механізму розвитку несприятливих наслідків для здоров'я в майбутньому.

## Висновки

У хлопців із гіпоандрогенією спостерігається статистично значуще підвищення рівня С-реактивного білка.

Рівні тестостерону та секс-стероїдзв'язуючого глобуліну у підлітків були обернено пропорційно пов'язані з вмістом С-реактивного білка незалежно від віку та індексу маси тіла.

*Немає жодного конфлікту інтересів, який міг би стати причиною упередженості дослідження.*

*Роботу виконано в рамках НДР «Вивчити механізми впливу гіпоандрогенії на формування соматичної патології в період статевого дозрівання у хлопців (клініко-експериментальне дослідження)» НАМН 91/17 (номер держреєстрації 0117U003008)*

## ЛІТЕРАТУРА

1. Демченко А. Н. Клиническая диагностика и терапия мужского препубертатного гипогонадизма: метод. рекомендації / МОЗ України; сост.: А.Н. Демченко. — Х., 2000. — 16 с.
2. Затримка статевого розвитку хлопців та їх реабілітація: метод. рекомендації / ІОЗДП АМНУ; уклад.: О.І. Плехова та ін. — Х., 1996. — 20 с.
3. Оцінка статевого розвитку хлопців (вікові нормативи): метод. рекомендації / ДУ «ІОЗДП АМНУ»; уклад.: О. І. Плехова та ін. — Х., 2010. — 25 с.
4. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія» / За ред. Н.Б. Зелінської. — К.: МОЗ України, 2009. — 94 с.
5. Турчина С. І. Імуно-гормональні механізми та фактори ризику несприятливого перебігу дифузного нетоксичного зоба у пубертатному періоді: Дис. ...д-ра мед. наук. — Х., 2016. — 409 с.
6. Asirvatham A. J., Schmidt M., Gao B., Chaudhary J. Androgens regulate the immune/inflammatory response and cell survival pathways in rat ventral prostate epithelial cells // *Endocrinol.* — 2006. — Vol. 147. — P. 257–271.
7. Bellido T., Jilka R. L., Boyce B. F., et al. Regulation of interleukin-6, osteoclastogenesis, and bone mass by androgens. The role of the androgen receptor // *J. Clin. Invest.* — 1995. — Vol. 95(6). — P. 2886–2895.
8. Bobjer J., Katrinaki M., Tsatsanis C., et al. Negative association between testosterone concentration and inflammatory markers in young men: a nested cross-sectional study // *PLoS One.* — 2013. — Vol. 8(4). — e61466.
9. Emerging Risk Factors Collaboration, Kaptoge S., Di Angelantonio E., Lowe G., Pepys M. B., Thompson S.G., Collins R., Danesh J. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis // *Lancet.* — 2010. — Vol. 375 (9709). — P. 132–140.
10. Haffner S. M., Mykkanen L., Valdez R. A., Katz M. S. Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1993. — Vol. 77. — P. 1610–1615.
11. Hansson G. K. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352. — P. 1685–1695.
12. Jones T. H., Kelly D. M. Randomized controlled trials — mechanistic studies of testosterone and the cardiovascular system // *Asian J. Androl.* — 2018. — Vol. 20(2). — P. 120–130.
13. Jones T. H. Testosterone deficiency: a risk factor for cardiovascular disease? // *Trends Endocrinol. Metab.* — 2010. — Vol. 21. — P. 496–503.
14. Kelly D. M., Akhtar S., Sellers D. J., et al. Testosterone differentially regulates targets of lipid and glucose metabolism in liver, muscle and adipose tissues of the testicular feminised mouse // *Endocrine.* — 2016. — Vol. 54 (2). — P. 504–515.
15. Kelly D. M., Jones T. H. Testosterone: a metabolic hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 217. — P. 25–45.
16. Kelly D. M., Jones T. H. Testosterone: a vascular hormone in health and disease // *J. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 217. — P. 47–71.
17. Khosla S., Atkinson E. J., Dunstan C. R., O'Fallon W. M. Effect of estrogen versus testosterone on circulating osteoprotegerin and other cytokine levels in normal elderly men // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 1550–1554.
18. Kupelian V., Chiu G. R., Araujo A. B., et al. Association of sex hormones and C-reactive protein levels in men // *Clin. Endocrinol. (Oxf).* — 2010. — Vol. 72(4). — P. 527–533.
19. Laaksonen D. E., Niskanen L., Punnonen K., et al. Testosterone and sex hormone-binding globulin predict the metabolic syndrome and diabetes in middle-aged men // *Diabetes Care.* — 2004. — Vol. 27. — P. 1036–1041.
20. MacDonald P. C., Madden J. D., Brenner P. F., et al. Origin of

- estrogen in normal men and in women with testicular feminization // *J Clin Endocrinol. Metab.* — 1979. — Vol. 496. — P. 905–916.
21. Maggio M., Basaria S., Ble A., et al. Correlation between testosterone and the inflammatory marker soluble interleukin-6 receptor in older men // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2006. — Vol. 91. — P. 345–347.
  22. Marshall W. A., Tanner J. M. Variations in the pattern of pubertal changes in boys // *Arch. Dis. Child.* — 1970. — Vol. 45. — P. 13–17.
  23. Mathur R. S., Moody L. O., Landgrebb S., Williamson H. O. Plasma androgens and sex hormone binding globulin in the evaluation of hirsute patients // *Fertil Steril.* — 1981. — Vol. 35. — P. 29–37.
  24. Nakhai Pour H. R., Grobbee D. E., Muller M., van der Schouw Y. T. Association of endogenous sex hormone with C-reactive protein levels in middle-aged and elderly men // *Clinical Endocrinology.* — 2007. — Vol. 66. — P. 394–398.
  25. Nakhai Pour H. R., Grobbee D. E., Emmelot-Vonk M. H., et al. Oral testosterone supplementation and chronic low-grade inflammation in elderly men: a 26-week randomized, placebo-controlled trial // *Am. Heart J.* — 2007. — Vol. 154(1228). — P. e1221–1227.
  26. Phillips G. B., Pinkernell B. H., Jing T. Y. The association of hypotestosteronemia with coronary artery disease in men // *Arterioscler. Thromb.* — 1994. — Vol. 14. — P. 701–706.
  27. Ridker P. M., Cushman M., Stampfer M. J., et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — Vol. 336. — P. 973–979.
  28. Sproston N. R., Ashworth J. J. Role of C-reactive protein at sites of inflammation and infection // *Front. Immunol.* — 2018. — Vol. 9. — P. 754.
  29. Stellato R. K., Feldman H. A., Hamdy O., et al. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // *Diabetes Care.* — 2000. — Vol. 23. — P. 490–494.
  30. Stringhini S., Batty G. D., Bovet P., et al. Association of lifecourse socioeconomic status with chronic inflammation and type 2 diabetes risk: the Whitehall II prospective cohort study // *PLoS Med.* — 2013. — Vol. 10. — e1001479.
  31. Tengstrand B., Carlström K., Hafström I. Bioavailable testosterone in men with rheumatoid arthritis-high frequency of hypogonadism // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41. — P. 285–289.
  32. Tsilidis K. K., Rohrmann S., McGlynn K. A., et al. Association between endogenous sex steroid hormones and inflammatory biomarkers in US men // *Andrology.* — 2013. — Vol. 1 (6). — P. 919–928.
  33. Vignozzi L., Cellai I., Santi R., et al. Antiinflammatory effect of androgen receptor activation in human benign prostatic hyperplasia cells // *J. Endocrinol.* — 2012. — Vol. 214. — P. 31–43.
  34. Vongpatanasin W., Tuncel M., Wang Z., et al. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2003. — Vol. 41. — P. 1358–1363.
  35. Yialamas M. A., Dwyer A. A., Hanley E., et al. Acute sex steroid withdrawal reduces insulin sensitivity in healthy men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2007. — Vol. 92. — P. 4254–4259.
  36. Zhang Y., Gao Y., Tan A., et al. Endogenous sex hormones and C-reactive protein in healthy Chinese men // *Clin. Endocrinol.* — 2013. — Vol. 78. — P. 60–66.
  37. Zitzmann M., Nieschlag E. The CAG repeat polymorphism within the androgen receptor gene and maleness // *Int. J. Androl.* — 2003. — Vol. 26. — P. 76–83.

## Связь половых стероидов с уровнем С-реактивного белка у подростков с гипоандрогенией

Н. В. Шляхова

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», Харьков  
Харьковский национальный университет имени В. Н. Каразина

**Цель работы** — установить, связан ли низкий уровень тестостерона в подростковом возрасте еще до проявлений системных заболеваний с содержанием высокочувствительного С-реактивного белка, который является биомаркером субклинического системного воспаления.

**Материалы и методы.** В отделе эндокринологии ГУ «Института охраны здоровья детей и подростков» НАМН Украины обследовано 84 юношей в возрасте 14–18 лет с задержкой полового развития (из них 41 подросток с гипоандрогенией и 21 практически здоровый сверстник с уровнем полового развития, соответствующим возрасту). Определение уровня тестостерона, эстрадиола, секс-стероидсвязывающего глобулина, дигидротестостерона, высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ) проводили методом ELISA. Рассчитывали индекс свободного андрогена и величину соотношения тестостерон/эстрадиол.

**Результаты и обсуждение.** Группы наблюдения статистически значимо не отличались по среднему возрасту и индексу массы тела. У 43,9 % подростков с гипоандрогенией наблюдали недостаточную массу тела, 19,5 % имели избыточную массу тела или ожирение. Уровни СРБ были статистически значимо выше у юношей с гипоандрогенией (медиана (межквартильный диапазон)) — 1,0 (0,3–3,4) и 0,1 (0,1–0,4) соответственно,  $p = 0,017$ ). Регрессионный анализ выявил наличие обратно пропорциональной связи между содержанием СРБ и уровнем тестостерона ( $r = -0,434$ ,  $p = 0,005$ ), секс-стероидсвязывающего глобулина ( $r = -1,468$ ,  $p < 0,0001$ ) и величиной соотношения тестостерон/эстрадиол ( $r = -0,397$ ,  $p = 0,004$ ). После корректировки по возрасту и индексу массы тела обратно пропорциональные связи остались статистически значимыми. Содержание эстрадиола, дигидротестостерона и индекс свободного андрогена не имели статистически значимых связей с уровнем СРБ. Эти данные подтверждают противовоспалительные свойства андрогенов.

**Выводы.** У юношей с гипоандрогенией наблюдается статистически значимое повышение уровня СРБ. Содержание тестостерона и секс-стероидсвязывающего глобулина у подростков было обратно пропорционально связано с содержанием СРБ независимо от возраста и индекса массы тела.

**Ключевые слова:** тестостерон, эстрадиол, С-реактивный белок, пубертат.

## Association of sex hormones and C-reactive protein levels in adolescents with hypoandrogenism

N. V. Shlyakhova

SI «Institute for Children and Adolescents Health Care of the NAMS sciences of Ukraine», Kharkiv  
V. N. Karazin Kharkiv National University

**Objective** – to determine if low levels of testosterone in adolescence are associated with high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level, which is a biomarker of low-grade inflammation, even before the manifestations of systemic diseases.

**Materials and methods.** 63 delayed puberty adolescents of 14–18 years (41 of them with hypoandrogenism) and 21 healthy peers with an age-appropriate level of sexual development were examined at the endocrinology department of the SI «ICAHC NAMS». The levels of testosterone (T), estradiol (E2), sex hormone-binding globulin (SHBG), dihydrotestosterone (DHT), and hs-CRP were determined by ELISA. The free androgen index (FAI) and the ratio of testosterone/estradiol (T/E2) were calculated.

**Results and discussion.** The observation groups did not significantly differ in age and body mass index (BMI). However, almost half of adolescents with hypoandrogenism (43.9 %) were underweight, and 19.5 % were overweight or obese. hs-CRP levels were significantly higher in adolescents with hypoandrogenism (Me (Lq-Uq): 1.0 (0.3–3.4) vs 0.1 (0.1–0.4) in the comparison group,  $p = 0.017$ ). Regression analysis showed that CRP levels were inversely related to testosterone concentrations ( $r = -0.434$ ,  $p = 0.005$ ), SHBG ( $r = -1.468$ ,  $p < 0.0001$ ) and the T/E2 ratio ( $r = -0.397$ ,  $p = 0.004$ ). After adjusting for age and BMI, negative correlation remained statistically significant. E2, DHT, and FAI did not show significant associations with hs-CRP levels. These data confirm the information about the anti-inflammatory properties of androgens.

**Conclusions.** There is a significant increase of hs-CRP level in adolescents with hypoandrogenism. Testosterone and SHBG levels in adolescents are negatively associated with hs-CRP levels, independent of age and BMI.

**Key words:** testosterone, estradiol, C-reactive protein, puberty.