

К. В. Типлинська¹, Л. Б. Орябінська², О. Я. Карпенко³,
О. М. Дуган², В. Ю. Горчаков²

¹Лабораторія антидопінгового контролю Національного
антидопінгового центру України

²Національний технічний університет України
“Київський політехнічний інститут”,
кафедра промислової біотехнології

³Національний університет “Львівська політехніка”,
кафедра технології біологічно активних сполук,
фармації та біотехнології

ВПЛИВ ЛАКТОБАКТЕРІЙ НА СТЕРЕОЇДНИЙ ПРОФІЛЬ ЖІНОК З ПРИГНІЧЕНИМ СИНТЕЗОМ АНДРОГЕНІВ

© Типлинська К. В., Орябінська Л. Б., Карпенко О. Я., Дуган О. М., Горчаков В. Ю., 2014

Досліджено вплив індивідуально підібраних пробіотичних штамів молочнокислих бактерій на профіль андрогенних стероїдів жінок з пригніченим синтезом андрогенів. Показано, що тривале вживання пробіотичних культур може підвищувати синтез тестостерону. Вплив пробіотиків індивідуальний та залежить від наявності/відсутності відхилень у роботі ендокринних залоз.

Ключові слова: пробіотики, лактобактерії, андрогени, стероїдний профіль.

Influence of individually selected probiotic compositions on a profile of androgenic steroids of women with androgen deficiency was investigated. It is shown that the long use of probiotic cultures can increase the synthesis of testosterone. Influence of probiotics individual and depends on existence/lack of deviations in work of endocrine glands

Key words: probiotics, lactobacilli, androgens, steroid profile

Вступ. Стероїдні гормони, зокрема андрогенні, впливають практично на всі фізіологічні процеси в організмі жінки, починаючи від мінерального та енергетичного метаболізму і закінчуючи регулюванням тиску та функціонуванням шкіри [1–4]. Відхилення у обміні андрогенів жінок можуть призвести до розвитку діабету, безпліддя, серцевої недостатності, хронічної втоми, погіршення самопочуття, пам'яті і когнітивної діяльності, зменшення щільності кісток та м'язової маси, порушення функції яєчників та сексуальної дисфункції [2, 6–10]. Андрогени можуть виступати також як імуномодулятори та нейромедіатори [5].

Нині розлади у синтезі статевих гормонів у жінок коригують за допомогою гормональної терапії [11]. Однак вона має низку небажаних побічних явищ, а іноді навіть значно погіршує стан хворих [12]. Тому актуальною є розробка безпечного методу лікування, який можна застосовувати у широкого загалу жінок. Таким методом може стати пробіотикотерапія. У деяких роботах показано, що зміна складу мікрофлори кишківника людини може призвести до порушення виведення гормонів з організму та впливати на обмін стероїдних гормонів загалом [13]. Окрім того, велика кількість мікроорганізмів, зокрема лактобактерії, здатні безпосередньо метаболізувати стероїди та навіть продукувати деякі андрогени з холестерону [14]. Це дозволяє припустити, що

пробіотики на основі молочнокислих бактерій є перспективними для використання з метою корекції гормональних порушень жінок.

Мета роботи. Встановлення впливу індивідуально підібраних пробіотичних культур лактобактерій на профіль андрогенних стероїдів жінок репродуктивного віку з пригніченим синтезом андрогенів.

Матеріали та методи досліджень. У дослідженні приймали брали 10 добровольців віком від 22 до 28 років, які були розділені на такі групи:

- Експериментальна група: жінки віком від 22 до 26 років з пригніченим синтезом андрогенів (тестостерон не детектувався в жодній з проб) (волонтери № 1–5)
- Контрольна група: жінки віком від 24 до 28 років, у яких не виявлено відхилень (волонтери № 6–10).

Під час проведення досліджень усі волонтери харчувались за звичною дієтою. У раціоні не було зовсім алкоголю та гормональних засобів.

Всі жінки до пробіотикотерапії пройшли обстеження гормонального стану за допомогою аналізу спектральнодинамічних характеристик (СДХ) відповідно до методичних рекомендацій [15]. Підбір композицій пробіотичних культур проводили шляхом порівняння СДХ добровольців та культур.

В якості пробіотичних культур використовували штами лактобактерій з музею культур кафедри промислової біотехнології ФБТ НТУУ “КПІ” (*L. delbrueckii subsp. lactis* LE, *L. bulgaricus* LB51 IMB B-2700, *L. rhamnosus* DIV-US, *L. plantarum*, *L. rhamnosus* R0011, *L. acidophilus* EP 317/402 (H), які пройшли попередню оцінку на безпечність та пробіотичну активність[21]. Оцінка потенційної фізіологічної дії (ПФД) культур проводилась зіставленням СДХ штамів з назодами бази даних російської фірми “Імедіс” за базою даних “Ендокринологія”. При створенні поліштамової композиції методом СДХ проведено оцінку взаємодії досліджуваних штамів лактобактерій між собою.

Аналіз стероїдного профілю жінок проводився протягом двох місяців до початку вживання, на другий місяць вживання, та перший місяць після закінчення вживання пробіотичних композицій. Проводився аналіз концентрацій таких гормонів: Андростерон (An), Етіохоланолон (Et), Дегідроепіандростерон (DHEA), Епітестостерон (E), Тестостерон (T), а також їх співвідношень Андростерон/Етіохоланолон (An/Et), Тестостерон/Епітестостерон (T/E) та Дегідроепіандростерон / Епітестостерон (DHEA/E). Перелік гормонів та їх співвідношень підібрано з урахуванням особливостей жіночого стероїдного профілю [16]. Відбір проб проводився у чітко визначені дні, оскільки співвідношення стероїдів залежать від фази менструального циклу [17]. Використовувались порівняння максимальних і мінімальних значень співвідношень до та після приймання.

Аналіз стероїдного профілю проводили методом газової хроматографії з мас-спектрометричним детектуванням. Хроматографічне розділення проводилось за допомогою капілярної колонки HP-1 (15m, 0.2 mm, 0.21 μ m). Поток гелію 0,8 мл/хв. Температура інжектора 280 °C. Температурна програма: від 180°C до 230°C з швидкістю 3°C/хв, далі до 300°C з швидкістю 15°C/хв, витримка при 300°C 5 хв. Об'єм зразка 2 мкл. Режим введення з поділом потоку 1:20.

Попередня підготовка зразків передбачала такі стадії: Твердофазна екстракція (за допомогою картриджів C18 (UCT), ферментативний гідроліз (за допомогою β -глюкуронідази E.coli тип K-12 (Roche), рідинно-рідинна екстракція (діетиловим ефіром (Acros Organics), дериватизація (за допомогою суміші MSTFA/DTE/NH₄I (1000:2:4 v: w: w).

Використовували такі стандартні зразки: Тестостерон (Sigma-Aldrich), Епітестостерон (Sigma-Aldrich), Етіохоланолон (Sigma-Aldrich), Андростерон (Acros Organics), Дегідроепіандростерон (Acros Organics). В якості внутрішнього стандарту використовувався Метилтестостерон (Acros Organics).

Результати та їх обговорення. Вивчення спектрів потенційної функціональної дії досліджуваних пробіотичних штамів молочнокислих бактерій за базою даних “Ендокринологія” показало, що всі вони мали значний позитивний ефект при корекції роботи нейроендокринних залоз (гіпофіз, епіфіз, гіпоталамус), статевих залоз (яєчники, яєчка), щитоподібної та підшлункової залози. Всі досліджувані штами також входили до одної групи сумісності та не проявляли антагонізму один до одного.

Було проведено попередній аналіз стероїдного профілю андрогенів та їх метаболітів у сечі волонтерів двох груп, діагностику ендокринологічних відхилень за допомогою аналізу СДХ (база даних “Ендокринологія”) та методом спектрально-динамічного аналізу здійснено індивідуальний підбір пробіотичних композицій для кожного волонтера. Дані попередньої діагностики та підібрані композиції наведено у табл. 1.

Як відомо, концентрації тестостерону у жінок значно нижчі, ніж у чоловіків приблизно у 10 разів, але цей гормон має бути присутній як у крові, так і виділятися з сечею [19]. До експериментальної групи входили жінки репродуктивного віку, у яких тестостерон до пробіотикотерапії не детектувався в жодній з проб протягом 2 місяців (у волонтерів 1 та 2 протягом року). Після вживання пробіотичних композицій Т почав детектуватися у всіх волонтерів цієї групи, однак його концентрації були близькі до нижньої межі нормальних значень (1.5–13.8 нг/мл середнє 9.89 нг/мл [18]). Як видно з табл. 2 концентрації Т підтримувались не тільки в період вживання пробіотичних штамів, але і зберегалися через місяць після лікування на встановленному рівні.

Таблиця 1

Основні відхилення у роботі ендокринної системи у волонтерів 1 та 2 груп

Група	№ волонтерів	*Підібрана композиція	Діагностика СДХ	Попередній аналіз стероїдного профілю
1	2	3	4	5
Експериментальна група	1	LE, H, LB	Дегенеративний процес у яєчниках; розлади у роботі щитовидної залози та шишковидного тіла; ризик розвитку діабету	Протягом 2 місяців тестостерон не виявлений в жодній з проб
	2	LE, DIV, LB51	Дегенеративний процес у яєчниках та надниркових залозах; паренхіматозний зуб; ожиріння	Протягом 2 місяців тестостерон не виявлений в жодній з проб
	3	LE, DIV	Ожиріння; розлади у роботі шишковидного тіла	Протягом 2 місяців тестостерон не виявлений в жодній з проб
	4	LE, DIV, LB	Дегенеративний процес у яєчниках та надниркових залозах; ризик виникнення діабету	Протягом 2 місяців тестостерон не виявлений в жодній з проб
	5	LE, DIV	Дегенеративний процес у яєчниках; порушення у роботі гіпофізу	Протягом 2 місяців тестостерон не виявлений в жодній з проб

1	2	3	4	5
Контрольна група	6	LE, DIV	Ризик розвитку зобу	Відхилень не виявлено
	7	LE, DIV, ЛБ	Ризик розвитку зобу	Відхилень не виявлено
	8	LE, DIV	Ожиріння; ризик виникнення зобу	Відхилень не виявлено
	9	LE, DIV	Ризик виникнення діабету	Відхилень не виявлено
	10	LE, DIV	Значних відхилень не виявлено	Відхилень не виявлено

*Перелік штамів, які використовувались у пробіотичних композиціях

LE – *L. delbrueckii subsp. lactis* LE DIV – *L. rhamnosus* DIV-US

LB51 – *L. bulgaricus* LB51 IMB B-2700 H – *L. acidophilus* EP 317/402

ЛБ – *L. plantarum*

Таблиця 2

Концентрації ендогенних стероїдів у сечі волонтерів 1 групи

Номер волонтера	Перший місяць до вживання пробіотиків		Другий місяць до вживання пробіотиків		Другий місяць вживання пробіотиків		Перший місяць після вживання пробіотиків	
	Концентрація андростерону, нг/мл							
	max	min	max	min	max	min	max	min
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	1031.29 ± 175.32	518.64 ± 88.17	1007.48 ± 171.27	576.32 ± 97.97	848.05 ± 144.17	378.11 ± 64.28	784.73 ± 133.40	308.71 ± 52.48
2	678.00 ± 115.26	249.06 ± 42.34	609.01 ± 103.53	258.97 ± 44.02	677.17 ± 115.12	259.51 ± 44.12	601.67 ± 102.28	230.17 ± 39.13
3	1060.95 ± 180.36	498.66 ± 84.77	1012.80 ± 172.18	457.03 ± 77.70	795.50 ± 135.24	461.54 ± 78.46	512.74 ± 87.17	186.50 ± 31.71
4	540.00 ± 91.80	458.68 ± 77.98	576.09 ± 97.94	412.56 ± 70.14	515.62 ± 87.66	451.28 ± 76.72	601.85 ± 102.31	495.77 ± 84.28
5	631.62 ± 107.38	398.99 ± 67.83	679.65 ± 115.54	402.34 ± 68.40	743.31 ± 126.36	451.54 ± 76.76	701.88 ± 119.32	497.24 ± 84.53
	Концентрація етіохоланолону, нг/мл							
1	760.46 ± 129.28	384.21 ± 65.32	742.11 ± 126.16	413.94 ± 70.37	557.94 ± 94.85	264.41 ± 44.95	530.19 ± 90.13	203.23 ± 34.55
2	1496.84 ± 254.46	289.14 ± 49.15	1401.66 ± 238.28	291.38 ± 49.53	1571.95 ± 267.23	612.94 ± 104.20	1315.98 ± 223.72	511.86 ± 87.02
3	780.05 ± 132.61	318.90 ± 54.21	856.18 ± 145.55	326.45 ± 55.50	763.96 ± 129.87	452.93 ± 77.00	550.11 ± 93.52	164.12 ± 27.90
4	981.12 ± 166.79	790.82 ± 134.44	1047.07 ± 178.00	711.31 ± 120.92	634.92 ± 107.94	452.93 ± 77.00	691.78 ± 117.60	455.84 ± 77.49
5	701.80 ± 119.31	332.59 ± 56.54	612.30 ± 104.09	337.59 ± 57.39	675.50 ± 114.84	444.92 ± 75.64	738.82 ± 125.60	456.18 ± 77.55
	Концентрація тестостерону, нг/мл							
1	< МД	< МД	< МД	< МД	2.27 ± 0.39	1.69 ± 0.29	3.83 ± 0.65	1.91 ± 0.32
2	< МД	< МД	< МД	< МД	3.10 ± 0.53	1.18 ± 0.20	3.10 ± 0.53	1.83 ± 0.31

1	2	3	4	5	6	7	8	9
3	< МД	< МД	< МД	< МД	2.06 ± 0.35	1.81 ± 0.31	2.10 ± 0.36	1.17 ± 0.20
4	< МД	< МД	< МД	< МД	2.93 ± 0.50	2.18 ± 0.37	2.64 ± 0.45	2.08 ± 0.35
5	< МД	< МД	< МД	< МД	1.96 ± 0.33	1.23 ± 0.21	2.01 ± 0.34	1.27 ± 0.22
Концентрація епітестостерону, нг/мл								
1	15.71 ± 2.67	3.12 ± 0.53	12.91 ± 2.19	4.31 ± 0.73	11.49 ± 1.95	3.87 ± 0.66	10.34 ± 1.76	4.18 ± 0.71
2	13.54 ± 2.30	3.01 ± 0.51	11.74 ± 2.00	3.02 ± 0.51	10.88 ± 1.85	3.64 ± 0.62	11.84 ± 2.01	4.45 ± 0.76
3	10.80 ± 1.84	3.26 ± 0.55	10.12 ± 1.72	4.94 ± 0.84	4.78 ± 0.81	3.38 ± 0.57	5.52 ± 0.94	3.50 ± 0.60
4	7.34 ± 1.25	5.65 ± 0.96	7.32 ± 1.24	4.98 ± 0.85	19.52 ± 3.32	9.53 ± 1.62	15.53 ± 2.64	8.96 ± 1.52
5	9.59 ± 1.63	6.89 ± 1.17	10.19 ± 1.73	6.48 ± 1.10	4.08 ± 0.69	2.05 ± 0.35	4.10 ± 0.70	1.83 ± 0.31
Концентрація дегідроепіандростерону, нг/мл								
1	25.60 ± 4.35	5.35 ± 0.91	27.15 ± 4.62	7.05 ± 1.20	18.51 ± 3.15	7.32 ± 1.24	14.82 ± 2.52	6.68 ± 1.14
2	8.48 ± 1.44	2.62 ± 0.45	9.17 ± 1.56	3.81 ± 0.65	35.43 ± 6.02	10.36 ± 1.76	25.44 ± 4.32	8.91 ± 1.51
3	23.26 ± 3.95	2.12 ± 0.36	24.39 ± 4.15	3.61 ± 0.61	20.32 ± 3.45	3.28 ± 0.56	19.77 ± 3.36	3.86 ± 0.66
4	10.64 ± 1.81	7.15 ± 1.22	11.53 ± 1.96	7.54 ± 1.28	39.44 ± 6.70	18.96 ± 3.22	29.04 ± 4.94	16.67 ± 2.83
5	29.72 ± 5.05	6.52 ± 1.11	23.50 ± 4.00	8.74 ± 1.49	8.25 ± 1.40	2.58 ± 0.44	10.54 ± 1.79	1.65 ± 0.28

< МД – концентрація тестостерону нижче від межі детектування цієї методики (0.5 нг/мл)

Концентрації епітестостерону у всіх волонтерів 1 групи були у межах норми (1.8–16.5 нг/мл середнє 11.2 нг/мл [18].) як до, так і після вживання пробіотиків. Однак для волонтерів 3 та 5 спостерігалось достовірне зниження концентрацій Е після вживання пробіотиків. Для волонтера 3 спостерігалось зменшення верхньої межі концентрацій цього гормону (приблизно у 2 рази), в той час, як нижня межа залишалась незмінною. А у волонтера 5 спостерігалось зниження як мінімальних, так і максимальних концентрацій (більше ніж у 2 рази). Для волонтера 4 спостерігалось достовірне зростання як максимальних, так і мінімальних концентрацій гормону після вживання пробіотиків приблизно у 2 рази (табл. 2).

Концентрації андростерону, та етіохоланолону у сечі всіх волонтерів цієї групи також були у межах норми (240-2390 нг/мл, середнє 1470 нг/мл для Ап та 230-2400 нг/мл, середнє 1480 нг/мл для Ет [18]) та практично не змінювались після курсу пробіотикотерапії (табл. 2).

Цінним діагностичним критерієм для виявлення дефіциту 5 α -редуктази, 11 β -гідроксилазного, 17 α -гідроксилазного, 17,21-десмолазного дефіциту та походження гіперандрогенії є відношення андростерону до етіохоланолону [11]). У волонтерів 1 та 3 до вживання пробіотиків співвідношення Ап/Ет було вище від норми (0.45-1.43 нг/мл, середнє 1.02 нг/мл [18]). Після вживання пробіотиків цей показник дещо зменшився у обох волонтерів, однак це зниження не було достовірним (рис. 1). У інших волонтерів, як до так і після вживання пробіотичних композицій, співвідношення було у межах норми. Однак у волонтера 2 після вживання пробіотиків спостерігалось зменшення розмаху коливань Ап/Ет (зниження максимальних значень приблизно в 1,5 разу, в той час як мінімальні значення залишились незмінними). А у волонтера 4 навпаки, після пробіотикотерапії спостерігалось достовірне підвищення як максимальних, так і мінімальних значень Ап/Ет, а розмах коливань залишився стабільним (рис. 1).

Як відомо, одним з найцінніших критеріїв синтезу тестостерону в організмі є співвідношення тестостерону до епітестостерону. Воно залежить від фази менструального циклу і значно підвищується під час овуляції [12]. У здорових жінок розмах коливань Т/Е протягом менструального циклу може сягати 75 % [17]. У всіх волонтерів після вживання пробіотичних композицій співвідношення Т/Е було у межах норми для жіночої популяції (0.05–1.38 середнє 0.99 [18]), однак було нижче, ніж середній рівень (рис. 2а).

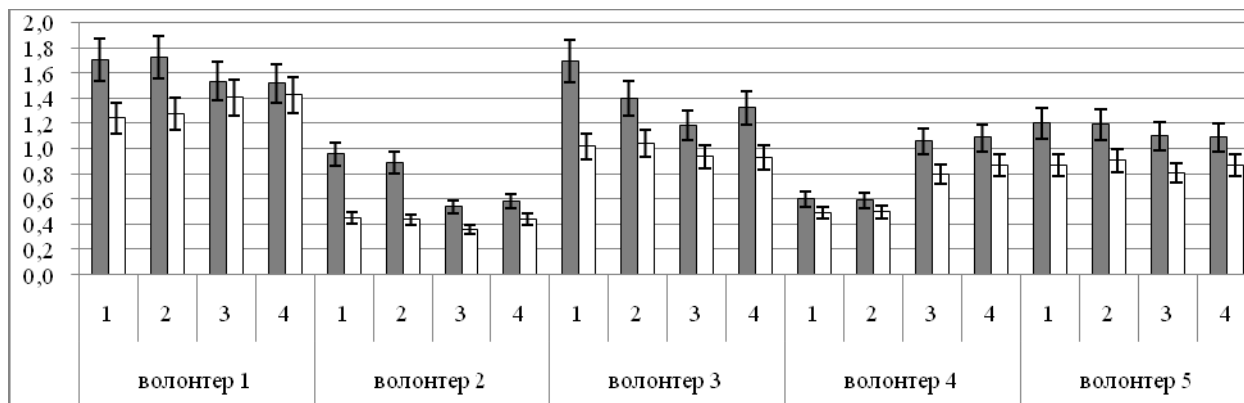


Рис. 1. Співвідношення An/Et до та після вживання пробіотиків у волонтерів 1 групи: 1 – перший місяць до вживання пробіотиків; 2 – другий місяць до вживання пробіотиків; 3 – другий місяць вживання пробіотиків; 4 – перший місяць після вживання пробіотиків; ■ – максимум; □ – мінімум

З усіх гормонів, які досліджувались, значним віковим змінам підлягає дегідроепіандростерон. Тому визначення концентрацій DHEA є доволі важливим діагностичним критерієм. У всіх волонтерів концентрації DHEA як до, так і після вживання пробіотиків були у межах норми (3.4-51.2 нг/мл середнє 34.9 нг/мл [18]). У волонтерів 2 та 4 після вживання пробіотиків концентрація DHEA у сечі достовірно зросла, а у волонтера 5 зменшилась (табл. 2).

Важливим критерієм оцінки рівня DHEA є його відношення до інших стероїдів, зокрема до епітестостерону. За допомогою співвідношення DHEA до інших стероїдів можна виявити природу гіперандрогенії, патології вагітності та деяких видів пухлин. У волонтерів 2, 3 та 4 співвідношення DHEA/E достовірно зросло (як середній максимум так і середній мінімум) (рис. 2б).

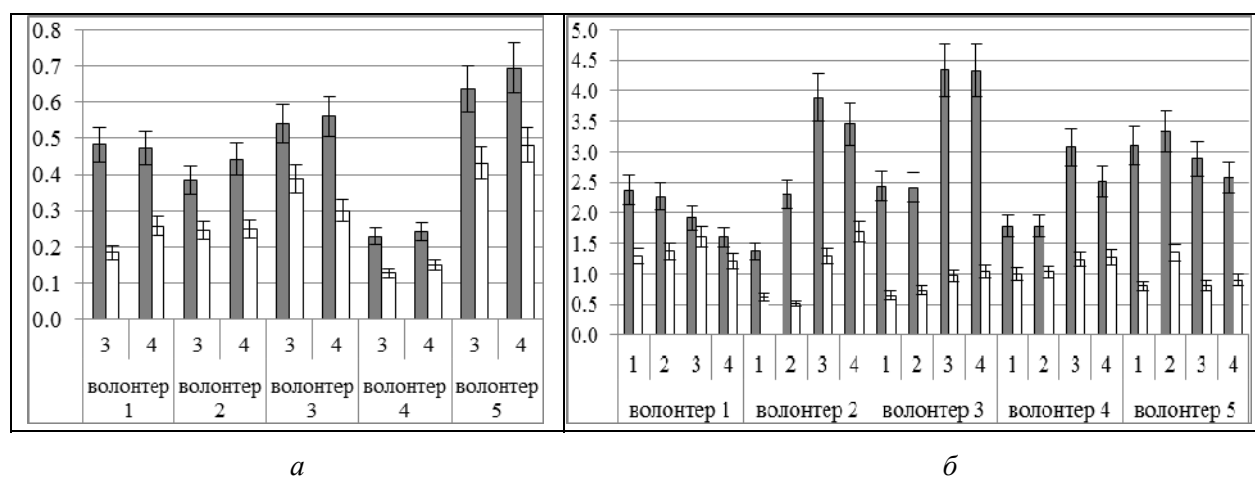


Рис. 2. Співвідношення T/E (а) та DHEA/E (б) до та після вживання пробіотиків у волонтерів 1 групи: 1 – перший місяць до вживання пробіотиків; 2 – другий місяць до вживання пробіотиків; 3 – другий місяць вживання пробіотиків; 4 – перший місяць після вживання пробіотиків; ■ – максимум; □ – мінімум

Отже, як показали дослідження, пробіотикотерапія впливає на гормональний стан жінок репродуктивного віку з пригніченим синтезом андрогенів. Поява тестостерону в сечі волонтерів після пробіотикотерапії може бути спричинена підвищенням активності 17β-оксиредуктази або

зниженням активності $5\alpha/5\beta$ -редуктаз. Однак ймовірнішим є підвищення рівня 17β -оксиредуктази (зокрема мікробного походження) та частковий синтез тестостерону з холестерину молочнокислими бактеріями. Свідченням підвищення активності 17β -оксиредуктази у волонтерів 3 та 5 може бути також зниження концентрації епітестостерону. Для волонтера 4 значний внесок у підвищення рівня Т може мати інтенсифікація ентерогепатичної рециркуляції (збільшення активності сульфатаз та глюкуронідаз мікрофлори та деконьюгація ними ефірів стероїдів), оскільки для нього спостерігалось достовірне підвищення концентрацій Е та ДНЕА. Інтенсифікація ентерогепатичної рециркуляції може бути характерна і для волонтера 2, оскільки у нього спостерігається достовірне підвищення концентрацій ДНЕА.

У волонтерів 2 контрольної групи будь-яких відхилень як у концентраціях, так і у співвідношеннях стероїдів до вживання пробіотиків не виявлено. Після вживання пробіотиків істотних змін також не спостерігалось. У волонтера 8 відзначалось зниження концентрації ДНЕА приблизно у 1,5 разу та співвідношення ДНЕА/Е, однак ця зміна не була достовірною.

Висновки. Встановлено здатність індивідуально підібраних пробіотичних композицій впливати на стероїдний профіль сечі жінок з пригніченим синтезом андрогенів. Вплив пробіотиків на концентрації та співвідношення андрогенів є індивідуальний, та залежить від наявності або відсутності порушень у синтезі гормонів. Отримані дані дозволяють розглядати пробіотикотерапію як метод альтернативного лікування жінок з незначними порушеннями у метаболізмі андрогенів, для яких гормональна терапія протипоказана чи може призвести до погіршення їх стану.

1. Toth M. J., Sites C. K., Matthews D. E. Role of ovarian hormones in the regulation of protein metabolism in women: effects of menopausal status and hormone replacement therapy // *American Journal of Physiology – Endocrinology and Metabolism*. – 2006. – Vol 291, № 3 – P. 639–646. 2. Pasquali R. Obesity and androgens: facts and perspectives // *Fertility and Sterility*. – 2006. – Vol. 85, № 5 – P. 1319–1340. 3. Liu D., Dillon J. S. Dehydroepiandrosterone stimulates nitric oxide release in vascular endothelial cells: Evidence for a cell surface receptor. // *Steroids* – 2004. – Vol. 69, № 4 – P. 279–89. 4. El-Alfy M., Deloche C., Azzi L., Bernard B. A., Bernerd F., Coutet J., Chaussade V., Martel C., Leclaire J., Labrie F. Skin responses to topical dehydroepiandrosterone: Implications in antiageing treatment? // *British Journal of Dermatology*. – 2010. – Vol. 163, № 5 – P. 968–976. 5. Traish A. M., Kang H. P., Saad F., Guay A. T. Dehydroepiandrosterone (DHEA) – A Precursor Steroid or an Active Hormone in Human Physiology // *The Journal of Sexual Medicine*. – 2011. – Vol. 8, № 11 – P. 2960–2982. 6. Pasquali R., Pelusi C., Genghini S., Cacciari M., Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. // *Human Reproduction Update*. – 2003. – Vol. 9, № 1 – P. 1–14. 7. Demers L. M. Androgen deficiency in women: role of accurate testosterone measurements // *Maturitas*. – 2010. – Vol. 67, № 1 – P. 39–45. 8. Tok E. C. Ertunc D., Oz U., Camdeviren H., Ozdemir G., Dilek S. The effect of circulating androgens on bone mineral density in postmenopausal women // *Maturitas*. – 2004. – Vol. 48, № 3 – P. 235–242. 9. Braunstein G. D. Androgen insufficiency in women // *Growth Hormone & IGF Research*. – 2006. – Vol. 16, Supplement – P. S109–S117. 10. Enea C., Boisseau N., Diaz V., Dugu B. Biological factors and the determination of androgens in female subjects // *Steroids*. – 2008. – Vol. 73, № 12 – P. 1203–1216. 11. Drillich A., Davis S. R. Androgen therapy in women: What we think we know // *Experimental Gerontology*. – 2007. – Vol. 42, № 6 – P. 457–462. 12. Miller K. K. Androgen Deficiency in Women // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2001. – Vol. 86, № 6 – P. 2395–2401. 13. Adlercreutz H., Pulkkinen M. O., Hämäläinen E. K., Korpela J. T. Studies On The Role Of Intestinal Bacteria In Metabolism Of Synthetic And Natural Steroid Hormones // *Journal of Steroid Biochemistry*. – 1984. – Vol. 20, № 1 – P. 217–229. 14. Bhatti H. N., Khera R. A. Biological transformations of steroidal

compounds: A review // *Steroids*. – 2012. – Vol. 77, № 12 – P.1267–1290. 15. Ростовцев В. Н., Рубан А. П. Метод спектрально-динамической диагностики. Инструкция по применению. Министерство здравоохранения Республики Беларусь. Регистрационный № 72-0705 от 14.07.2005 16. Орлов Е. Н. Особенности определение стероидов в биологической жидкости газохроматографическим методом: дис. ... кандидата хим. наук: 02.00.02 02.00.03 / Орлов Евгений Николаевич. – М., 2000. – 201 с. 17. Mareck-Engelke U., Gayer H., Donike M. Stability of Steroid Profiles (4): The Circadian Rhythm of Urinary Ratios and Excretion Rates of Endogenous Steroids in Female and its Menstrual Dependency // *Recent advance in doping analysis (2)* / M. Donike, H. Gayer, A. Gotzmann, U. Mareck-Engelke. – Cologne, 1995. – P.135–155. 18. Van Renterghem P., Van Eenoo P., Geyer H., Schänzer W., Delbeke F. T. Reference ranges for urinary concentrations and ratios of endogenous steroids, which can be used as markers for steroid misuse, in a Caucasian population of athletes // *Steroids*. – 2010. – Vol. 75, № 2 – P. 154–163. 19. Davison S. L., Davis S. R. Androgens in women // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*. – 2003. – Vol. 85, № 2-5 – P. 363–366. 20. Kumar R., Dahiya J. S., Singh D., Nigam P. Biotransformation of cholesterol using *Lactobacillus bulgaricus* in a glucose-controlled bioreactor // *Bioresource Technology*. – 2001. – Vol. 78, № 2 – P. 209–211. 21. Старовойтова С. О. Розробка композиції поліітамового пробіотику на основі бактерії роду *Lactobacillus*: Автореф. дис. канд.наук: 03.00.20. – К., 2008. – 22 с.