

ФАРМАЦИЯ PHARMACIA

Том/Volume LIV

2007

Книжка/Number 3-4

СПИСАНИЕ НА БЪЛГАРСКОТО НАУЧНО ДРУЖЕСТВО ПО ФАРМАЦИЯ

Главен редактор: Ст. Николов

Секретар: Ал. Златков

Редакционна колегия:

Зл. Димитрова, Св. Богданова, И. Иванов, Г. Китанов, И. Йонкова, Н. Данчев, Г. Петрова,
Д. Обрешкова, Ст. Титева, И. Костадинова, Ф. Клерфьой, Е. Х. Хансен,
М. Шефер, Р. Грьонинг, Л. Пистели, М. Унзета

JOURNAL OF THE BULGARIAN PHARMACEUTICAL SCIENTIFIC SOCIETY

Editor in Chief: St. Nikolov

Assistant Editor: Al. Zlatkov

Editorial Board:

Zl. Dimitrova, Sv. Bogdanova, I. Ivanov, G. Kitanov, I. Jonkova, N. Danchev, G. Petrova, D. Obreshkova,
St. Titeva, I. Kostadinova, F. Clerfeuille, E. H. Hansen, M. Schaefer,
R. Gröning, L. Pistelli, M. Unzeta

Адрес на редакцията

Фармацевтичен факултет
ул. "Дунав" 2, София 1000
Факс (02) 987 987 4

Гл. редактор: ☎ (02) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

Address of Editorial Board

Faculty of Pharmacy
2, Dunav str., Sofia 1000
Fax (02) 987 987 4

Editor in Chief: ☎ (+359 2) 987 987 4
E-mail: snikolov@mbox.pharmfac.acad.bg

СЪДЪРЖАНИЕ

Оригинални статии

<i>A. M. Kottenko, A. I. Tikhonov, Yu. V. Chernykh, O. S. Shpichak и L. I. Tsebligina.</i> Използване на триизмерна флуоресцентна спектроскопия в проучването на лекарства на базата на медени продукти	3
<i>G. Momekov, P. Todorov, E. Naydenova, A. Kostovski и K. Troev.</i> Цитотоксична активност на нови α -аминофосфоновы киселини при човешки малигнени клетъчни линии	9
<i>D. Terziivanov, K. Bozhinova, Em. Hristov, Iv. Atanasova и V. Lindareva.</i> Приложение на стратегията за D-оптималните времена и популационния фармакокинетичен анализ при биофармацевтично проучване на ампицилин	12
<i>V. Tzankova, B. Doncheva, S. Dragoni и M. Valoti.</i> Метаболизъм на 7-ethoxycoumarin в чернодробни срезове, получени по техниката "precision-cut"	17
<i>T. Dimitrov и N. Boyadjeva.</i> Сравнителна оценка на токсичността на Chlorpheniramine и Dexchlorpheniramine при мишки и плъхове и влиянието им върху хематологичните показатели при хроничната им токсичност при плъхове.....	23

Обзори

<i>V. Slavova и N. Boyadjeva.</i> Полови хормони – фармакологични и терапевтични аспекти	31
<i>M. Draganova-Filipova, V. Saraftian и L. Peychev.</i> Влияние на прополис върху клетъчната пролиферация и имунния отговор.....	42
Информационен отдел	48

CONTENTS

Original articles

<i>A. M. Kottenko, A. I. Tikhonov, Yu. V. Chernykh, O. S. Shpichak and L. I. Tsebligina.</i> Using three-dimensional fluorescent spectroscopy while studying drugs on the basis of apiculture products	3
<i>G. Momekov, P. Todorov, E. Naydenova, A. Kostovski and K. Troev.</i> Cytotoxic activity of new α -aminophosphonic acids against human malignant cell lines	9
<i>D. Terziivanov, K. Bozhinova, Em. Hristov, I. Atanasova and V. Lindareva.</i> Application of D-optimal timing strategy and population pharmacokinetic analysis in biopharmaceutical trials of ampicillin	12
<i>V. Tzankova, B. Doncheva, S. Dragoni and M. Valoti.</i> Metabolism of 7-ethoxycoumarin by rat precision-cut liver slices	17
<i>T. Dimitrov and N. Boyadjeva.</i> Comparative assesment of the toxicity of Chlorpheniramine and Dexchlorpheniramine in mice and rats and their influence on the hematological indices in the chronic toxicity in rats	23

Reviews

<i>V. Slavova and N. Boyadjeva.</i> Sex hormones – pharmacological and therapeutic aspects	31
<i>M. Draganova-Filipova, V. Saraftian and L. Peychev.</i> Effects of propolis on cell proliferation and immune response.....	42
Informasion section	48

ФАРМАЦИЯ 3-4/2007

ISSN 0428-0296

УДК 615

Организационен секретар и стилов редактор Св. Цветанова
Корекция Д. Танчева и Св. Цветанова
Терминологичен и семантичен контрол д-р Б. Станчева
Форматиране О. Маркова

Подписана за печат на 25.02.2008 г.
Печатни коли 7,5, формат 60 x 90/8

Централна медицинска библиотека
1431 София, ул. „Св. Г. Софийски” № 1, тел. 952-16-45, Fax: 851 82 65
e-mail: svetlamu@mail.bg

ПОЛОВИ ХОРМОНИ – ФАРМАКОЛОГИЧНИ И ТЕРАПЕВТИЧНИ АСПЕКТИ

В. Славова и Н. Бояджиева

Катедра “Фармакология и токсикология”, Медицински факултет,
Медицински университет – София

Резюме. Комплексният механизъм, по който половите хормони осъществяват своето действие, е актуален и значим проблем и е предмет на обсъждане при назначаването на подходяща терапия с тях. За да се ограничат до минимум рисковете от този вид лечение, трябва много добре да се познават молекулно-клетъчните механизми на действие при терапията с полови хормони. Хормоналната терапия следва да бъде поверена на опитни лекари, специалисти в съответната област. Ролята на половите хормони – женски и мъжки, в естествените физиологични процеси на човешкия организъм е предпоставка за тяхното приложение при определени патофизиологични състояния. В обзора е описан специфичният механизъм на действие на половите хормони, ролята им в патогенезата на някои заболявания и възможните терапевтични подходи, използвани в съвременното лечение.

Ключови думи: полови хормони, механизъм на действие, фармакологични характеристики, хормонална терапия

SEX HORMONES – PHARMACOLOGICAL AND THERAPEUTIC ASPECTS

V. Slavova and N. Boyadjieva

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, Medical University – Sofia

Summary. The complex mechanism of the sex hormone action is a question of present interest and it is an object of a discussion in a case of an appropriate hormonal therapy. To minimize the risks of this therapy, it is important to know the molecular-cellular mechanism of the hormone action. The hormonal therapy should be implemented by experienced specialists in the particular area. The role of the sex hormones both, female and male in the physiological processes of the human body is prerequisite for their application in the different pathological conditions. The specific mechanism of the action of the sex hormones and their role in the pathogenesis in some diseases, and the possible therapeutic approach in the contemporary treatment are described in detail in this article.

Key words: sex hormones, mechanism of action, pharmacological characteristics, hormonal therapy

През последните години се забелязва тенденция за нарастване на употребата на полови хормони с профилактична и терапевтична цел. Успешната терапия с полови хормони е в тясна връзка с доброто познаване на фармакологичните им аспекти. Механизмът на действие и вероятните нежелани ефекти при тяхното приложение следва да се имат предвид с цел постигане на оптимален терапевтичен ефект. Данните от различни изследвания разкриват влиянието на половите хормони върху различни органи и системи в норма и патология.

Хормоните са молекули, които се секретират от определен тип клетки. Преминават в биологичните течности и оттам предават съобщения или сигнали за регулация на друг или на същия

вид клетки. Най-общо хормоните структурно се разделят на три типа.

Първият тип са липидни хормони, включващи стероидни хормони и стерола витамин D. *Вторият тип* са протеини или полипептидни хормони, като: растежния хормон и инсулина. *Третият тип* са хормони, деривати на аминокиселини, като: катехоламини и тиреоидни хормони. Другият принцип за категоризиране на хормоните с цел изучаване на тяхното действие е на базата на механизма им на действие.

Основната мисия на хормоните е да променят поведението на таргетните клетки.

Хормоналните сигнали са биохимична предпоставка, оказваща влияние върху генната експ-

ресия, честотата на биохимичните реакции и структурните промени. Процесът на конверсия на хормоналните сигнали до клетъчен отговор се нарича сигнална трансдукция, а сериите от иницирираните биохимични промени се отбелязват като сигнални пътища. Сигналната трансдукция е комплексна тема и е фокус на интензивни проучвания в много лаборатории по света [14].

Специфичност

Поради факта, че всички хормони се транспортират по кръвен път от първоизточника им до таргетните тъкани, би трябвало всички клетки да са обект на всички хормони. При нормални условия обаче клетките реагират само на определени (съответните) хормони.

Тази специфичност на хормоналното действие се дължи главно на способността на рецепторите в таргетните клетки да разпознават единствено собствените си сигнали.

Хормоналният рецептор се определя като молекула или комплекс от молекули, във или върху клетката, който се свързва с хормона с голяма селективност и претърпява промени, в резултат на които се иницира характерният отговор или група от отговори.

Хормонално действие, медирано от интрацелуларни рецептори

Хормоналните рецептори са протеини или гликопротеини, които имат следните характеристики:

1. Способни са да различат съответния хормон сред други молекули с много подобна структура.
2. Свързват се с хормона, дори когато концентрацията е много малка.
3. Свързани с хормона, претърпяват конформационни промени.
4. Катализират биохимични реакции или подават сигнал за конформационни промени в съседни молекули, които на свой ред предизвикват биохимични промени.

Хормоналните рецептори се намират на повърхността на таргетната клетка, в цитозола или в ядрото.

Дериватите на холестерола (стероидни хормони и витамин D) са липидоразтворими и чрез дифузия през двойния липиден слой навлизат в клетките. Подобно на тиреоидните хормони, които са α -аминокиселини, те са неполярни и

могат да пенетрират в клетъчната мембрана чрез дифузия и чрез транспортни белтъци. Тези хормони се свързват с рецепторите, локализиранни главно в клетъчното ядро, и реализират голяма част от ефектите си посредством промяна на честотата на генната експресия. Комплексът хормон–рецептор от своя страна се свързва със специфична нуклеотидна последователност в ДНК, наречена *hormone response elements* (HREs), стимулира промени в геномното разчитане, които се изразяват във формирането на нови протеини или в модификация в честотата на синтезиране на вече продуцирани протеини.

При намалението на хормоналните нива в кръвта интрацелуларната им концентрация също се понижава. Поради факта, че свързването е обратимо, следва дисоцииране на хормона от рецептора и преминаване в екстрацелуларната течност чрез дифузия, обикновено след метаболитна конверсия до неактивната форма. РНК записът на хормон-сензитивните гени се разрушава най-често в рамките на минути до часове след тяхното формиране. При отсъствието на последваща хормонална стимулация синтезът на РНК шаблони за хормонозависим протеин се преустановява, а едновременно с това и формирането на белтъците, които те кодират. Полуживотът на протеините, които се разрушават, варира от няколко секунди до дни. Така дори и синтезът да е забавен, ефектът на хормоните, осъществен чрез нуклеарния рецептор, може да персистира и когато хормонът е извън клетката.

Безспорният механизъм на действие на стероидните, тиреоидните и полипептидните хормони се реализира чрез нарастване броя на специфични типове матрична РНК (мРНК). Този ефект се осъществява чрез промяна в честотата на генната транскрипция и на свой ред – чрез промяна в количествата на мРНК.

Стероидни хормони

Стероидните хормони са: женските полови хормони – естроген и прогестерон; мъжките полови хормони – тестостерон и дихидротестостерон; глюкокортикоидът – кортизол, минералкортикоидът – алдостерон. Някои автори включват към стероидните хормони и витамин D. В кръвта стероидните хормони са свързани в различна степен със серум-свързващия протеин. За разлика от тях кортизолът е свързан със специфичен свързващ протеин, транскортин (кортикосте-

роид-свързващ глобулин), който окупира около 90% от хормона. Тестостеронът и естрогенът са свързани с тестостерон-свързващ глобулин. За алдостерона няма специфичен високоселективен протеин, но около 40% от него са свързани с албумина. Серум-свързващият протеин не е от голямо значение за хормоналното действие, тъй като различните хормони действат в среда без протеини.

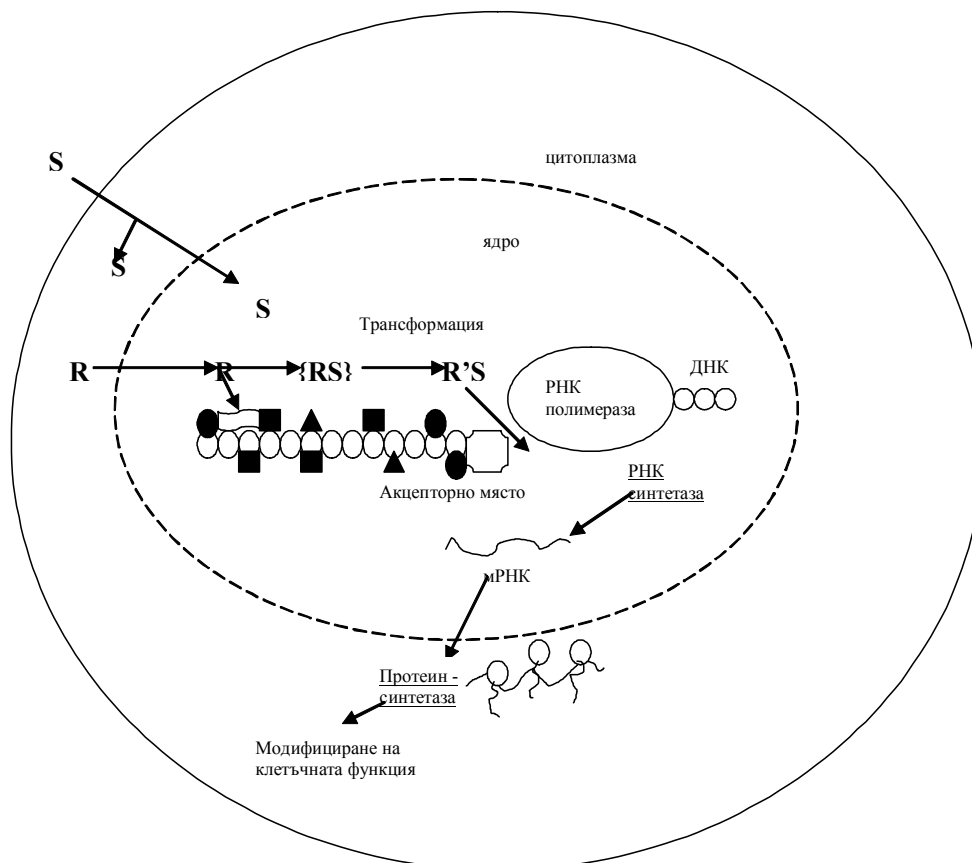
Данните показват, че хормоните, свързани с тези протеини, не могат да осъществят своето действие върху клетките, а то се реализира в действителност от свободните хормони. Един от ефектите на свързващите протеини обаче е да промени кинетиката на хормоналния процес *in vivo*.

Най-много проучвания има за нуклеарната регулация на стероидните хормони. На фиг. 1 е показан пътят на действие на стероидите, а също така и на витамините А и D.

Както бе споменато, стероидните хормони се свързват с рецепторите в цитоплазмата и ядро-

то. За всички класове стероиди са налични специфични рецепторни протеини. При свързването на хормона с рецептора се иницират физиологични промени, които увеличават способността на комплекса да стимулира транскрипцията. Някои антагонисти на стероидни хормони се свързват с рецептора, но не го активират. Други антагонисти се свързват с рецептора и продуцират активен комплекс, който обаче не може да стимулира транскрипция.

Стероидният хормонален рецептор се свързва с ДНК последователност, т.нар. „hormone response elements” (HREs). Тези последователности играят ролята на „подсилвачи” елементи. За разлика от промотора, където РНК полимеразата иницира действието му, те могат да бъдат локализирани нагоре или надолу (в зависимост от посоката на транскрипцията) от промотора. Възможно е съществуването на няколко HREs за един и същи рецептор. Например прогестеронови-



Легенда: S – стероид; R – рецептор; RS – стероиден рецепторен комплекс

Фиг. 1. Съвременен схващане за действието на стероидните хормони. Стероидите навлизат в таргетната клетка чрез дифузия или транспортен механизъм и се свързват в ядрото с протеина рецептор. Активният хормонорецепторен комплекс може да се свърже с хроматина и да въздейства на специфична ДНК последователност, определяща глюкокортикоидния регулиращ елемент. РНК полимеразата се свързва с този елемент, новите мРНК молекули се транскрибират и така се синтезира новият протеин

те и глюкокортикоидните рецептори се свързват за еднакъв HREs, докато естрогенните рецептори се свързват с различен. Свързаният с HREs хормонорецепторен комплекс увеличава (позитивен контрол) или намалява (негативен контрол) активността на промотора. Чрез позитивния контрол хормонорецепторният ДНК комплекс може да увеличи свързващата или активиращата способност на тези фактори. Клетъчната диференциация и наличието на съответен рецептор определят хормоналното действие върху специфични регулаторни гени. По този начин даден хормон може да регулира определен ген в една тъкан, но не и в друга. Като резултат тези ефекти на HREs модулират нивата на пре-мРНК, мРНК и техните транслационни продукти. Това съвместно с количеството и активността на ензимите позволява регулацията на специфични ензими.

Механизъм на действие на женските полови хормони – естрогени и прогестерон

Основните овариални хормони са стероидите естрадиол и прогестерон и пептидът инхибин. Те регулират цикличните месечни промени в яйчниците, хипофизата и в репродуктивния тракт като цяло. Естрогените и прогестеронът подобно на другите стероидни хормони пенетрират клетъчните мембрани и се свързват с рецептори, които са част от нуклеарнорецепторната суперфамилия на транскрипционните фактори. Известни са различни „негеномни“ ефекти на тези хормони, но молекулните процеси, включени в тях, не са напълно разгадани. Естрогенните рецептори, означени като ER α и ER β , са продукти на различни гени и са експресирани в различни клетки в репродуктивните и нерепродуктивните тъкани при мъжете и жените. Техните ДНК свързващи домени са почти идентични. Въпреки няколко различия в лиганд-свързващите домени ER α и ER β се различават главно в аминокиселинната последователност на техния активен функционален домен. На свързващия лиганд ER α и ER β могат да образуват хомоили хетеродимери преди свързването им с ДНК в естроген-сензитивните гени. Резултатът е синтез на нова мРНК и формиране на протеини, модифициращи целуларната активност. Активирането на тези рецептори може да се реализира чрез фосфорилиране в отсъствие на лиганд. Така те могат да модулират транскрипционно-активира-

щите свойства на други протеини за нуклеарна регулация без директно свързване с ДНК. Естрогенните рецептори притежават свойството да реализират различни конформационни промени в зависимост от лиганда, с който са свързани. Някои съединения могат да свързват и активират ER α , но в същото време да антагонизират действието на ER β . Тези свойства дават основание за разработването на важна група медикаменти, наречена селективни естроген-рецепторни модулатори (SERMs). Те могат да блокират нежеланото пролиферативно или неопластично действие на естрогените върху млечните жлези и матката, а в същото време да спомагат за подобряване на костната плътност при постменопаузни жени. Например препаратът Tamoxifen обичайно се използва за терапия на рак на млечната жлеза.

Двете изоформи на прогестероновия рецептор – PRA и PRB, са експресирани от отговарящи на прогестерон клетки. PRA и PRB се различават по допълнителния аминокиселинен остатък на PRB (амино) края, който е допълнително място за взаимодействие с нуклеарни регулаторни протеини. Лигандният PRs се свързва с ДНК на таргетните гени като хомодимер или хетеродимер и в различни комбинации може да активира различна регулация на гените. При едновременната експресия в някои клетки лигандният PRA може да репресира активността на PRB. Експресията на PRA и PRB е индуцирана от предхождащата експозиция на клетките към естрогени и е в състояние да репресира активността или експресията на ER α . В ход са проучвания върху мишки, при които експресията на специфични прогестеронови или естрогенни рецептори е нарушена чрез генетична модификация и така се определя кой рецептор медира съответния отговор към овариалните стероидни хормони.

Физиологични ефекти на естрогените

◆ Естрогените регулират развитието на вторичните женски полови белези, а също така хипертрофията на миометриума и хиперплазията на ендометриума. При внезапната липса на естрогени може да настъпят менструални кръвотечения.

◆ Естрогените предизвикват водна и азотна задръжка в организма, а в костите – задръжка на калций и фосфор. Увеличават утилизацията на глюкозата (повишават чувствителността към действието на инсулина). Повишават нивото в

кръвта на фосфокреатинин, желязо, мед и повлияват на ренин-ангиотензиновата система (тя има отношение към произхода на отоци и хипертрофични реакции).

◆ В организма на жената те имат общи анаболни ефекти, стимулират системата на макрофагите, продукцията на антитела и активността на фагоцитите. Повишават устойчивостта към инфекции. Цикличните промени в ендометриума се осигуряват от колебанията в секрецията на естрогени и прогестерон. Секрецията на естрогени се стимулира преди всичко от FSH (фоликулостимулиращия хормон) по време на фоликулната фаза и основно от LH (лутеинизиращия хормон) по време на фазата на жълтото тяло. Количеството на естрогени в кръвта се влияе от секрецията на гонадотропини, които имат значение за менструалния цикъл.

◆ Метаболитните им ефекти са свързани с положителния ефект върху костната тъкан; с повишаване нивата на HDL и понижаване на LDL, както и с намаляване на общия серумен холестерол и слабо увеличаване на серумните триглицериди. Повлияват серумните нива на инсулина и глюкозата. Увеличават концентрацията на белтъци с роля в кръвосъсирването и концентрацията на хормон-свързващите протеини [3, 15].

Приложение на естрогените

◆ В съчетание с прогестагените те влизат в състава на оралните контрацептиви. Освен с контрацептивна цел те се използват и в терапията на: дисменорея, дисфункционални маточни кръвотечения, хиперандрогении, поликистозна болест на яйчниците, хипергонадотропен хипооваризъм, пременструален синдром, ендометриоза, LUF синдром и др. [16].

◆ *Заместителна естрогенна терапия при жени в менопауза.* Целта е профилактиране на риска от остеопороза, сърдечно-съдови усложнения и промени в ЦНС. Желателен е ежегоден профилактичен контрол на тези жени с оглед предотвратяване на НЛР. При атрофия на половите пътища естрогените могат да се назначават и локално във вид на крем.

◆ При женски хипогонадизъм се прилага заместителна естрогенна терапия за стимулиране развитието на вторични полови белези и възпрепятстване последствията от естрогенната недостатъчност. При прием на по-големи дози естроген е възможна появата на нежелана пигментация.

Физиологични ефекти на гестагените

◆ Прогестеронът потиска индуцираната от естрогените пролиферация на ендометриума и променя характера на секрецията на ендоцервикалните жлези. По този начин се създават благоприятни условия за имплантиране на яйцеклетката в матката. Рязкото понижаване на нивата на прогестерона и естрогените в края на цикъла е свързано с появата на менструация.

◆ Прогестеронът въздейства на хипоталамуса и така оказва лек хипертермичен ефект, който се асоциира с началото на овулацията. Тъй като потиска менструалното кървене и контракциите на матката, той се използва при лечението на спонтанни аборти.

◆ Метаболитните ефекти са свързани с промяна в нивата на HDL, повлиява отлагането на мазнини; увеличава кръвните нива на инсулина и може да се създаде риск от нарушение на глюкозния толеранс при по-дълъг прием. Ефектът на алдостерона в бъбречните каналчета е намален.

Приложение на гестагените

◆ Самостоятелно или в комбинация с естрогени участват в състава на хормоналните контрацептиви, а също така и на препаратите за хормонално заместително лечение.

◆ Използват се при лечение на дисменорея, ендометриоза, хирзутизъм, маточни кръвотечения в резултат на яйчникова хипофункция.

◆ Прилагат се при лечение на спонтанни аборти.

◆ Намират приложение и в комплексна терапия на злокачествени заболявания на матката, млечните жлези, простатата, бъбреците и яйчниците.

Нежелани лекарствени реакции

Основна опасност представляват естрогените в качеството си на индуктори на пролиферативната активност на клетките, поради което е особено необходимо наблюдението на жените с онкологични заболявания и възраст над 40 години, които по някаква причина са на естрогенна терапия.

Приемът на естрогени може да е съпроводен с влияние върху сърдечно-съдовата система. Това произтича от нарушения във водно-електролитния обмен, т.е. задръжка в организма на течности, натрий, увеличен обем на циркулиращата кръв и последващо развитие на отоци. Терапев-

тичен ефект в този случай има приложението на гестагени, чиято роля е да блокират действието на алдостерона в тубуларния апарат на бъбрека и да способстват за екскрецията на натрия с урината.

При прием на естрогени вследствие на повишената капилярна проницаемост може да се развие хеморагичен синдром във вид на пурпура по дорзалната страна на ръката, предмишницата и гърба.

Наши собствени експериментални изследвания (колектив Н. Бояджиева и Т. Шумкова, 2006-2007 г.) показват, че третирането със 17 β -естрадиол води до активиране на туморогенезата в хипофиза на женски плъхове.

Данни от различни епидемиологични проучвания показват връзка между продължителния прием на комбинирани орални хормонални контрацептиви и повишения риск от рак на маточната шийка, който се потенцира от по-продължителната употреба. Главният патологичен ефект на оралните контрацептивни стероиди върху цервикса е продукцията на микрогландуларна хиперплазия, която се асоциира с полип с мека консистенция, рядко надвишаващ 1.5 cm. Обикновено протичането е асимптомно, но може да бъде причина за посткоитален или интерменструален спотинг. Микрогландуларната хиперплазия се среща също при вагинална аденоза. Микрогландуларната хиперплазия може да е в отговор на прогестационална стимулация. Естрогените, самостоятелно или в комбинация, могат също да допринесат за нейното образуване. Малки лезии могат да се появят и при постменопаузни жени, дори и в отсъствие на екзогенни хормони. Микрогландуларната хиперплазия е обратима (реверсивна) след прекратяването на оралната контрацептивна терапия. Повисока доза прогестационален препарат може да провокира промени, подобни на тези по време на бременност. Това включва децидуализация на цервикалната строма и последващо увеличаване на секрецията до хипертрофия и хиперплазия на мукозния епител на ендцервикса. Резултатите от епидемиологичните проучвания относно асоциацията между употребата на орални контрацептиви и нарастващия риск от цервикална неоплазма са неубедителни. Някои проучвания отбелязват сигнификантно нарастване на риска от цервикална неоплазма при употребата на орални контрацептиви, но при други изследвания няма подобни данни. Много културни, социални и расови различия са в състояние да агравират подобно асоцииране.

Ефектът на синтетичните стероидни хормонални аналози върху ендометриума

Tamoxifen. Tamoxifen се предписва на много пациенти с карцином на млечната жлеза поради антиестрогенния си ефект и минимална токсичност. Той обаче действа и като естрогенен агонист върху ендометриума. Обобщените данни показват вероятно нарастване на риска от ендометриален карцином [18]. По-често Tamoxifen индуцира растежа на ендометриални полипи, които могат да бъдат доста обширни [5]. Някои проучвания показват удебеляване на ендометриума при пациенти, лекувани с Tamoxifen. Като цяло ползите от Tamoxifen при пациентите с рак на млечната жлеза превалират над риска за развитие на ендометриален карцином. Този риск обаче е от по-голямо значение при жените, които са преживели рак на млечната жлеза.

Clomiphene. Кломифен цитрат е лекарство, повлияващо фертилността. Индуцирането на овулацията се осъществява чрез свързване за ER местата на ниво хипоталамус.

Ролята на хормоните в етиологията на ендометриалната хиперплазия и карцином

Естрогенната стимулация на ендометриума може да рефлектира в прогресия на промените от бенигна пролиферация до атипична хиперплазия и аденокарцином. Това е наблюдавано при жени с ПКБЯ (поликистозна болест на яйчниците) и при жени с естроген-продуциращ тумор [1]. Проспективно проучване демонстрира, че цикличният режим с естрогенна стимулация се асоциира с развитието на атипична хиперплазия, която е дозозависима [2].

Случаите с ендометриален рак се увеличават в периода на менопаузата и въпреки че естрогенната продукция при постменопаузните жени продължава, нивата на всички стероиди с изключение на естрогена са сигнификантно по-ниски в сравнение с тези при пременопаузния менструален цикъл [26]. Естрогенът е периферен метаболит на адреналния и овариалния андростендион. Съществуват по-ранни данни за нарастваща конверсия на андростендиона до естроген при пациенти с ендометриален рак [17]. Последващите проучвания установяват, че това повишение е свързано с обезитетата и възрастта и не е потвърдено при пациенти с рак [10]. Овариалните тумори и поликистозните яйчници се

асоциират с увеличена продукция на андростендион и повишени нива на естрон.

Серумното ниво на SHBG е сигнификантно редуцирано при обезитетни постменопаузни жени. Естронът се свързва с ендометриалния нуклеарен рецептор и се осъществява вътрешна конвресия с естрадиола в ендометриума. Въпреки схващането, че естествените естрогени – естрадиол, естрон и естриол, както и синтетичните форми като диетилстилбестрол предизвикват клетъчен растеж, тяхната относителна активност зависи от афинитета им към ER. Дългосрочният внос дори на слаби естрогенни агенти като естрон и естриол при отсъствието на прогестаген може да е промотор за развитие на рак [7]. Към тази асоциация насочва и фактът, че при млади жени с гонадна дисгенезия, приемащи стилбестрол за дълъг период от време, съществува повишен риск от развитие на рак на ендометриума. В проучване, обхващащо жени на терапия със стилбестрол по повод рак на млечната жлеза, случаите с ендометриален рак са около два пъти повече в сравнение с групите, на които е била назначена друга терапия [24, 21].

В средата на 1970 г. повишеното използване на ХЗТ е било последвано от зачестяване на случаите с ендометриален рак. Много ретроспективни проучвания демонстрират асоциация и показват, че при употребяващите естрогенна терапия рискът за развитие на рак на ендометриума нараства от два до осем пъти, като значение има продължителността на приема и дозата. Съществува латентен период от 3 до 6 години между първия естрогенен прием и нарастващия риск [11]. Две години след прекратяването на приема релативният риск намалява до този при неупотребяващите.

Прогестероновата терапия се предприема за възстановяване структурата на хиперпластичния ендометриум до нормална, а също така и за терапия на метастатичен ендометриален рак, установяваща клинична ремисия при 1/3 от случаите [20]. Употребата на естрогени и прогестагени оказва протективен ефект срещу развитието на ендометриален рак и така редуцира случаите при постменопаузни жени на комбинирана естрогено-прогестагенна терапия в сравнение с приемащите само естроген или жени без хормонална терапия. При жени, приемащи комбинирани орални контрацептиви, също се наблюдава намаляване на инцидентите с ендометриален

рак. Съществува зависимост между продължителността на приема и намаляването на риска. Релативната прогестеронова недостатъчност е рисков фактор, който се свързва с ендометриален рак при анамнеза за затлъстяване, стерилитет и естроген-продуциращ тумор. Случаите на този рак при жените на възраст под 40 години като цяло са свързани с пролонгиран ановулационен период като резултат от приема само на естроген. Асоциацията между рака на ендометриума и младите жени, приемали секвенциални орални контрацептиви, доведе до отпадането на техния прием [12].

Стероидни рецепторни системи в ендометриума. Продукцията на естроген води до нарастването на ER и PR в ендометриума. Концентрацията на нуклеарния ER се контролира от PR комплекса. Приемът на прогестерон намалява нивата на ER в матката и на свой ред на тъканиния отговор към естроген. Ендометриалната хиперплазия и карциномът също притежават рецептори за естрадиол и прогестерон. Показване на PR стойностите се наблюдава при 60 до 90% от хиперплазиите и е отражение на ефекта на естрогена. Прилагането на прогестагени води до намаление на цитоплазмените рецептори при жени с ендометриална хиперплазия и карцином. Най-висока рецепторна концентрация се наблюдава при високодиференцираните карциноми. Сигнификантна разлика в преживяемостта се наблюдава и между пациенти с ER позитивни тумори и тези с ER негативни тумори [22].

При приблизително 1/3 от ендометриалните карциноми приложението на прогестин индуцира ремисия на метастатичите състояния. Отговорът към терапията с прогестерон намалява с напредването възрастта на жените. Пациенти с ендометриален аденокарцином, проявяващи едновременно ER и PR позитивност, имат по-висока преживяемост, дори в отсъствие на хормонална терапия, и дават по-добър отговор на прогестинна терапия в сравнение с тези, при които туморите нямат подобни характеристики [25]. Прогестинната терапия води до изчерпването на PR в таргетната тъкан и следователно времето за отговор е лимитирано.

Миометриум

При различни животински видове естрогенната стимулация на миометриума води до хиперплазия и хипертрофия. Този отговор се усил-

ва от прогестерона. Резултатът от прилагането на естроген е нарастване на РНК синтеза и миометриален растеж, последван от нарастване на актин, колаген и синтез на други протеини.

Проучвания при животни показват, че пролонгираният прием на естрогени, самостоятелно или в комбинация с прогестерон, може да индуцира маточна или перитонеална лейомиома, която регресира след прекратяването на приема. В проспективно проучване е установено значително нарастване на размера на лейомиомите при 22% от бременните жени. В лейомиомите се наблюдава по-висока концентрация на ER в сравнение с околния миометриум, а също така и ниски нива на 17 β -хидроксистероид дехидрогеназната активност, което е свързано с понижаване на конверсията на естрадиол до естрон. Това предполага, че лейомиомите са потенциално по-сензитивни към хормони в сравнение с околната тъкан. По време на бременност лейомиомите могат да претърпят хеморагичен инфаркт. Асоциираната с бременност и употреба на орални контрацептиви лейомиома е особен бенигнен вариант, наречен хеморагична целуларна лейомиома [28]. Съществуват данни, че репродуктивните стероиди индуцират нуклеарна атипия, хиалинизация, едем и хеморагия в лейомиомите, но тези особености не са потвърдени от контролираните проучвания.

Роля на хормоните в етиологията на рака на млечната жлеза

Резултатите от голям брой проучвания, изследващи риска от рак на млечната жлеза и употребата на орални контрацептиви, са противоречиви. Докато при по-ранните проучвания няма данни за подобна асоциация, то в по-съвременните се съобщава за повишен риск. Това нарастване е потвърдено при млади жени, които са започнали прием на орални контрацептиви още в началото на репродуктивния си период [6]. Епидемиологичните проучвания са подкрепени от експериментални доказателства за значително нарастване на епителната пролиферация в гърдите на нулипаратетни млади жени, които приемат орални контрацептиви [23]. По-доброто познаване на биологичните фактори, контролиращи пролиферацията на епителните клетки на гърдата, е фундаментално за определяне ролята на синтетичните стероиди в еволюцията на рака на гърдата [13].

Кардиоваскуларен риск и орални контрацептиви

Мониторингът на ефектите на оралните контрацептиви върху кръвното налягане води началото си още от първите данни за развитие на хипертония при жени, приемащи орални контрацептиви (ОК). Повишеното кръвно налягане обикновено се асоциира с действието на естрогена, но съществуват доказателства и за ролята на прогестина в този процес. Някои проучвания отчитат разлики в кръвното налягане при прием на препарати с една и съща естрогенна доза, но различен прогестин като втори компонент. Принципът, по който някои от жените, употребяващи орална контрацепция, развиват хипертония, не е напълно изяснен, но се предполага, че настъпва промяна в ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Отбелязва се ролята на андрогенните прогестини в ретенцията на натрия. Също така се забелязват различия в липидния профил на жени в различни етапи от техния живот в зависимост от това, дали приемат ОК, или не [19]. Такава зависимост показват и намалените нивата на HDL, и повишените на LDL сред младите жени. От друга страна, при жените, приемащи хормонозаместителна терапия, се наблюдава по-позитивен липиден профил в сравнение с този на жените без подобна терапия.

Коагулационните фактори, особено фактор VII и фибриноген, са важен кардиоваскуларен рисков фактор при мъжете. Във връзка с това някои проучвания показват, че нивата на фактор VII и фибриноген са повишени при жени с ОК. Такава прокоагулантна промяна се наблюдава и при получаващите естроген-заместителна терапия, но за разлика от жените с ОК, се предполага, че те ще бъдат протектирани от възрастовозависимото нарастване нивото на антитромбин III. Значим фактор за фибриногенното ниво е и тютюнопушенето, което вероятно отчасти обяснява повишения риск от инфаркт на миокарда сред употребяващите ОК [9].

През последните години има голям напредък по отношение на разбирането на ролята на ренин-ангиотензин-алдостероновата система в патогенезата и диагностицирането на хипертоничните заболявания [8]. Повишаването на кръвното налягане корелира с паралелните промени, настъпващи в ренин-ангиотензин-алдостероновата система. Смята се, че основната причина при

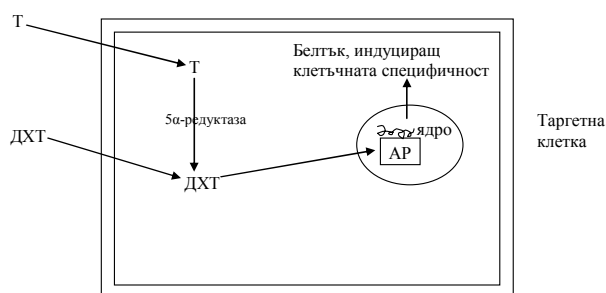
жените, употребяващи ОК, е влиянието на естрогенния компонент на хормоналния контрацептив [27]. Наблюдава се свръхпродукция на ангиотензиноген в черния дроб и последващо повишение на ангиотензин II. Впоследствие се наблюдава рязка вазоконстрикция и нарастване на алдостероновата продукция, която е причина за системно повишение на кръвното налягане. Ренин-ангиотензин-алдостероновата система се контролира по нервен и хормонален път. По време на естествения менструален цикъл нивото на ренина достига своя пик в средата на лутеалната фаза. Сигнификантно нарастване на рениновата активност се наблюдава при жени, приемащи ОК. Съществуващата асоциация между приема на ОК [4] с ангиотензин-зависимия контрол на реналната циркулация и развитието на макроалбинурия предполага, че употребата на ОК е рисков фактор за възникване на диабетна нефропатия.

Познаването на рисковите фактори и на противопоказанията при прескрипцията на ОК е важна стъпка за правилната употреба на този тип контрацепция.

Механизъм на действие на мъжките полови хормони

Подобно на другите стероидни хормони тестостеронът пенетрира в таргетните клетки и стимулира техния растеж и функция. В андрогенните таргетни клетки тестостеронът се конвертира до 5 α -дихидротестостерон преди свързването му с андрогенен рецептор. Андрогенният рецептор е лиганд-зависим транскрипционен фактор, принадлежащ на нуклеарната рецепторна суперфамилия. Той се свързва с тестостерона и дихидротестостерона, но дихидроформата се дисоциира много по-бавно от рецептора в сравнение с тестостерона и следователно е доминиращият андроген, свързан с ДНК. Вероятно повишият афинитет на дихидротестостерона към андрогенния рецептор е причината за по-силното биологично действие в сравнение с тестостерона. Комплексът тестостерон или дихидротестостерон–лиганден рецептор се свързва с androgen response elements в определени таргетни гени и заедно с клетъчноспецифична група от транскрипционни фактори и коактиватори регулират експресията на структура от гени, която характеризира всяка една определена таргетна клетка (фиг. 2).

Някои „негеномни“ действия на тестостерона също могат да доведат до рязко нарастване на вътреклетъчния калций.



Фиг. 2. Действие на тестостерона. Тестостеронът (Т) навлиза в таргетната клетка и директно или след конвертиране до дихидротестостерон (ДХТ) се свързва с неговия ядрен андрогенен рецептор (АР). Хормонорецепторният комплекс се свързва с ДНК и заедно с различни клетъчноспецифични нуклеарни регулаторни белтъци индуцира формирането на РНК, която да кодира протеини, проявяващи действието на тези хормони. Тестостеронът може също така да се свърже с мембранни рецептори и да реализира резки йонни промени, усилващи неговия геномен ефект. Тестостеронът би могъл да произведе и резки промени в цАМФ чрез свързване със sex-hormone-binding globulin (SHBG) на повърхността на рецепторите.

Дихидротестостеронът в простатата стимулира експресията на протеин, наречен простатен специфичен антиген (ПСА), който се открива във висока концентрация в кръвта на пациенти с карцином на простатата. Високата му плазмена концентрация е с диагностично значение и е специфичен маркер за карцином на простатната жлеза. ПСА е серумна протеаза, която се синтезира от цилиндричните клетки на жлезния епител и се секретира в семенната течност.

Физиологични ефекти на андрогените

♦ Андрогените регулират половото развитие на мъжа, развитието на първични и вторични полови белези.

♦ Те са необходими за сперматогенезата и проявяването на либидото при мъжа.

♦ Андрогените притежават анаболни ефекти, които са свързани с увеличаването на теллото, мускулната маса, профилактират остеопорозата, водят до задръжка на калиеви, натриеви, хлорни йони и фосфати.

Приложение на андрогените

♦ Прилагат се за лечение на хипогонадизъм преди и след пубертета.

♦ Лечение на безплодие, импотентност, енухоидизъм.

♦ Прилагат се за лечение на някои апластични анемии с цел стимулиране на еритропоезата.

Нежелани лекарствени реакции

♦ Има данни за развитие на рак на черния дроб, особено след дълга употреба на тестостеронови аналози, както и за развитие на хепатит поради жлъчна задръжка.

♦ Задръжката на сол, натрий и вода може да доведе до отоци при болни с бъбречна или сърдечна недостатъчност.

♦ Употребата на тестостеронови аналози може да е причина и за преждевременно сексуално развитие преди пубертета на момчетата, както и за приапизъм.

Терапия със стероидни хормони – очаквания и резултати

Някои от туморите при човека са хормонозависими и правилната оценка на стероидните хормонални рецептори би могла да бъде добър показател за резултата от хормоналната терапия. В някои случаи елиминирането или редуцирането на хормоналната секреция би довело до туморна регресия. Поради факта, че ракът на млечната жлеза при пременопаузни жени е естроген-зависим, е необходимо изследване на естрогенните рецептори в туморната фракция. Липсата на естрогенни рецептори корелира с неуспех на ендокринната терапия при 95% от случаите. В противовес, наличието на рецептори се асоциира с позитивна ендокринна терапия при 55 до 60% от лекуваните. Неуспехът в хормоналната терапия при някои тумори може да бъде обусловен от факта, че естрогенните рецептори са налице, но целуларната регулация на ДНК и РНК синтеза е хормонезависима.

Изследването на прогестероновите рецептори при рак на млечната жлеза, на андрогенните рецептори при рака на простатата, на глюкокортикоидните рецептори при остра лимфобластна левкемия е необходимо за предварителната оценка на надеждността на хормоналната терапия.

Доброто познаване на механизма на действие на хормоните ни дава възможност за приложение при различни патологични състояния. Например: използването на гестагени за лечение на хиперпластични процеси в ендометриума; свойството на естрогените да играят ролята на имуностимулатори, а гестагените – на имunosупресори.

Библиография

1. Белоусов, Ю., В. Моисеев и В. Лепяхин. Клиническая фармакология и фармакотерапия. М., "Универсум", 1993.
2. Коларов, Г. Контрацепция – наръчник на общо-практикуващия лекар. С., Schering, 2001.
3. Ламбев, И., Н. Бояджиева и И. Крушков. Медицинска фармакология. С., "Арсо", 2003.
4. Ahmed, S. B. et al. Diabetic nephropathy. – *Kidney Int.*, **63**, 2003, 1499-1507.
5. Andersson, M., H. H. Storm et H. T. Mouridsen. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. – *J. Natl. Cancer Inst.*, **83**, 1991, 1013-1017.
6. Bergkvist, L. et al. The risk of breast cancer after estrogen and estrogen-progestin replacement – *N. Engl. J. Med.*, **321**, 1989, 293-297.
7. Campbell, S. et al. The modifying effect of progestogen on the response of the postmenopausal endometrium to exogenous estrogen. – *Postgrad. Med.*, **74**, 1978, 79-82.
8. De CiccoNardone, F. et al. Hormone receptor status in human endometrial adenocarcinoma. – *Cancer*, **64**, 1989, 2572-2578.
9. Farley, T. M., J. Collins et J. J. Schlesselman. Hormonal contraception and risk of cardiovascular disease. An international perspective. – *Contraception*, **57**, Mar. 1998, 211-230.
10. Goodman, H. Basic Medical Endocrinology. California, USA, Elsevier Science, 2003.
11. Gusberg, S. B. et P. Kardon. Proliferative endometrial response to theca – granulosa cell tumors. – *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **7**, 1971, 633.
12. Hausknecht, R. U. et S. B. Gusberg. Estrogen metabolism in patients at high risk for endometrial carcinoma. II The role of androstenedione at an estrogen precursor in postmenopausal women with endometrial carcinoma. – *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **116**, 1973, № 7, 981-984.
13. Hoover, R. et al. Cancer of uterine corpus after hormonal treatment for breast cancer. – *Lancet*, **1**, 1976, 885-887.
14. Irely, N. S. et H. J. Norris. Intimal vascular lesions associated with female reproductive steroids. – *Arch. Pathol.*, **96**, 1973, 227-234.
15. Lechago J. et V. Gould. Bloodworth's Endocrine Pathology. Pennsylvania, USA, 1997.
16. King, A. C. et P. Cuatrecasas. Peptide hormone-induced receptor mobility, aggregation, and internalization. – *N. Engl. J. Med.*, **305**, 1981, 77-78.
17. Kishimoto T., T. Taga et S. Akira. Cytokine signal transduction. – *Cell*, **76**, 1994, № 2, 253-262.
18. Lahiti, E. et al. Endometrial changes in postmenopausal breast cancer patients receiving tamoxifen. – *Obstet. Gynecol.*, **81**, 1993, 660-664.
19. Meade, T. W. Risks and mechanisms of cardiovascular events in users of oral contraceptives. – *Am. J. Obstet. Gynecol.*, **158**, Jun 1988, 1646-1652.
20. Neer, E. J. et D. E. Clapham. Roles of G protein subunits in transmembrane signaling. – *Nature*, **333**, 1988, 129-134.

21. Reifenstein, E. C. The treatment of advanced endometrial cancer with hydroxyprogesterone caproate. – *Gynecol. Oncol.*, **2**, 1974, 377-414.
22. Siiteri, P. K. et al. Estrogen receptors and the estrone hypothesis in relation to endometrial and breast cancer – *Gynecol. Oncol.*, **2**, 1974, 228-238.
23. Siiteri, P. K. Steroid hormones and endometrial cancer – *Cancer Res.*, **38**, 1978, 4360-4366.
24. Silverberg, S. G. et E. L. Makowski. Endometrial carcinoma in young women taking oral contraceptives agents – *Obstet. Gynecol.*, **46**, 1975, 503-506.
25. Thomas, D. B. Steroid hormones and medications that alert cancer risks. – *Cancer*, **62**, 1988, 1755-1767.
26. Vermuelen, A. The hormonal activity of the postmenopausal ovary. – *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **42**, 1976, 247-253.
27. Weir, M. et V. Dzau. The rennin-angiotensin-aldosterone System: A specific target for hypertension. – *Am. J. Hypertens.*, **12**, 1999, 205S-213S.
28. Zeil, H. K. Estrogen's role in endometrial cancer. – *Obstet. Gynecol.*, **60**, 1982, 509-515.

Постъпил – 14.12.2006 г.

✉ Адрес за кореспонденция:

Ваня Славова
Катедра по фармакология и токсикология
Медицински факултет
Медицински университет
ул. „Здраве“ № 2
1431 София
e-mail: vslavova@abv.bg

✉ Address for correspondence:

Vanya Slavova
Department of Pharmacology and Toxicology
Medical Faculty
Medical University
2 Zdrave Str.
1431 Sofia
e-mail: vslavova@abv.bg
