

УДК 612.616.31:577.171.6

А. Г. Резников, чл.-корр. НАН і АМН України, д-р мед. наук

## БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

*Институт эндокринологии и обмена веществ  
им. В. П. Комиссаренко АМН Украины*

### Введение

Специфическое биологическое действие гормонов на клетки-мишени реализуется при участии комплементарных рецепторов. Мужские половые гормоны не являются исключением: рецепторы андрогенов (РА) обнаружены в органах репродуктивной системы, головном и спинном мозге, печени, кровеносных сосудах, костной, мышечной и других тканях. Подобно клеточным рецепторам других стероидных гормонов, активированные РА функционируют как транскрипционные факторы регуляции экспрессии генов. Иными словами, это белки, которые активируют, реже — ингибируют аффинные промоторные участки андрогензависимых генов [1]. Результатом такой активации является, например, усиление митотического деления и внешне-секреторной деятельности предстательной железы под влиянием тестостерона и 5 $\alpha$ -дигидротестостерона (ДГТ). С другой стороны, эти же андрогенные стероиды ингибируют апоптоз. Поэтому орхидектомия или фармакологическая блокада РА изменяет соотношение скорости пролиферации и апоптоза секреторного эпи-

теля предстательной железы и обуславливает его атрофию.

На протяжении последних 40 лет была теоретически обоснована и успешно реализована концепция создания и терапевтического применения специфических блокаторов РА (антиандрогенов). В 60-х гг. XX ст. в лекарственном арсенале врачей появился эффективный стероидный антиандроген — ципротерона ацетат, ЦПА (андрокур, «Шеринг АГ», Германия) [2]. В начале 70-х гг. специалистами фирмы «Шеринг Плау» (США) были представлены экспериментальные данные о селективной антиандрогенной активности вещества нестероидной природы — флутамида. Вскоре в Украине на основе оригинальной технологии был осуществлен ресинтез флутамида (нифтолида). Нами исследованы механизмы действия и биологические эффекты нифтолида и нескольких десятков других замещенных карбоксанилидов, обнаружены некоторые новые его свойства, например, активация гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы [3].

Независимо от зарубежных исследователей, экспериментально обосновано применение нифтолида для лечения

рака предстательной железы [4], создана оригинальная мазь для лечения гирсутизма [5], предложен метод функциональной диагностики гипогонадотропного гипогонадизма с применением этого антиандрогена [6]. В 1988 г. появилась первая отечественная монография, посвященная антиандрогенам [7]. На основе предшествующего опыта усовершенствована рецептура отечественного препарата флутамида — флутафарма (таблетки по 0,25 г) [8], специалистами ОАО «Фармак» (Киев) освоено его промышленное производство. По терапевтической эффективности у больных раком простаты и по критериям фармакологической активности и безвредности [9] флутафарм идентичен американскому препарату флутамида — флуциному.

Сегодня применение стероидных (ЦПА) и нестероидных антиандрогенов (флутамид, бикалутамид) является общепринятым методом лечения неоперабельных, в том числе метастатических форм рака предстательной железы [10; 11]. В эндокринной гинекологии и дерматологии все шире применяются андрокур, контрацептивные препараты (диане-35) и средства постмено-

Международные тривиальные и торговые (в скобках) названия стероидных и нестероидных антиандрогенов

Стероидные антиандрогены	Нестероидные антиандрогены
Ципротерона ацетат (андрокур)	Флутамид (флутафарм, флуцином, флутамид, фругил и др.)
Ципротерона основание	Гидроксифлутамид
Хлормадинона ацетат	Бикалутамид (касодекс)
	Нилутамид (анандрон)

паузальной заместительной гормонотерапии (климен), в состав которых входит ЦПА. Стероидные и, в меньшей степени, нестероидные антиандрогены находят все более широкое применение для лечения гиперандрогенных состояний у женщин.

Хотя ослабление нежелательного действия андрогенов может быть достигнуто не только путем блокады РА, но и супрессией секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), ингибированием  $5\alpha$ -редуктазы стероидов (превращение тестостерона в ДГТ), биосинтезом андрогенов, а также повышением содержания в крови тестостерон-эстрадиольсвязывающего глобулина, прямая конкурентная блокада РА сохраняет свое первостепенное значение в экспериментальной и клинической медицине. Блокаторы РА незаменимы как инструмент изучения механизма действия мужских половых гормонов на органы и системы организма, как средства фармакологического анализа биологической роли РА. Именно эти антиандрогены являются предметом рассмотрения в данной статье.

#### Химическое строение антиандрогенов

Общепринятое разделение антиандрогенов на стероидные и нестероидные (таблица) позволяет прогнозировать наличие сопутствующих гормональных эффектов или отсутствие таковых. В первом случае подразумевается способность стероидного вещества связываться не только с РА, но и с рецепторами других гормонов. Стероидным блокаторам РА присуща, помимо антиандрогенной, сопутствующая андрогенная, эстрогенная и глюкокортикоидная активность [12]. Единственным известным исключением является стероидное производное — ципротерона основание [13]. Во втором случае проявляется

селективный характер связывания с РА, благодаря чему эти антиандрогены называют «чистыми». По нашему мнению, определение «селективный» является предпочтительным.

Стероидные антиандрогены получены модификацией молекулы прогестерона (ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат).

Высокая антиандрогенная активность присуща некоторым замещенным карбоксанилидам, например, флутамиду и гидроксифлутамиду [7], а также родственным соединениям. Широкую известность среди нестероидных антиандрогенов приобрели также бикалутамид и нилутамид.

#### Молекулярные механизмы действия антиандрогенов

Способность антиандрогенных препаратов противодействовать влиянию андрогенов на биологические объекты стала объяснимой, после того как были выяснены молекулярные механизмы биологического действия мужских половых гормонов [1; 14]. После конверсии тестостерона в ДГТ последний связывается с рецепторным белком цитоплазмы клетки-мишени. Синтез РА является следствием экспрессии гена, который находится в области q11-12 X-хромосомы [15]. Белок (м. м. 99 кДа) характеризуется слабоскислыми свойствами, высоким сродством к андрогенам ( $K_{ac\ ДГТ} = 1,9 \cdot 10^9\ M^{-1}$ ) и низкой емкостью связывания. Он имеет олигомерное строение и

после связывания с ДГТ подвергается конформационным изменениям, диссоциирует с образованием мономеров, которые способны в составе гормонорецепторного комплекса проникать через ядерную мембрану и связываться с комплементарными участками ДНК. Помимо ДГТ, способностью связываться с РА обладают и менее активные андрогенные стероиды — тестостерон, андростендион и др. С-терминальный домен РА связывается с андрогеном, небольшой по количеству аминокислотных остатков центральный участок молекулы ядерного РА «отвечает» за связывание с ДНК, N-терминальный домен выполняет функцию регулятора промоторной активности ДНК. Последующие события связаны с активацией ДНК- и РНК-полимеразной активности, синтеза белков. В андрогензависимых органах, прежде всего в предстательной железе, рецепторы опосредуют торможение андрогенами процесса апоптоза. Например, андрогены вызывают супрессию генов TRPM-2 и глутатион-S-трансферазы, запускающих процесс апоптоза в эпителии предстательной железы. В условиях дефицита андрогенов происходит активация этих генов [16]. Имеются, однако, отдельные сообщения, в которых описаны опосредованные РА биологические эффекты андрогенов, возникающие без вовлечения транскрипционных механизмов [17].

Механизмы андрогенной блокады посредством несте-

роидных антиандрогенов лучше всего изучены на примере гидроксифлутамида — активного естественного метаболита флутамида, а также другого карбоксанилида — RU-33908 [7; 14]. Антиандроген вытесняет ДГТ из цитоплазматических РА. Однако он не в состоянии активировать РА, вследствие чего образующийся комплекс антиандроген-РА не способен к транслокации в ядро клетки-мишени. Кроме того, антиандроген препятствует связыванию ДГТ с ядерными РА и ретенции ДГТ в ядре. Нарушается взаимодействие РА-антиандрогенного комплекса с ДНК [18]. В результате этого блокируются все биологические эффекты андрогенов, опосредованные РА. В частности, ингибируется синтез белка и нуклеиновых кислот, снижается РНК-полимеразная активность и т. д.

Дополнительным механизмом действия флутамида может быть его влияние на вязкость клеточной мембраны и сигнальную трансдукцию. Вероятно, с этим связано модулирующее влияние флутамида на активацию аденилатциклазной активности вазоинтестинальным пептидом в мембранах клеток ПЖ [19].

Рецепторный механизм действия ЦПА и других стероидных антиандрогенов принципиально не отличается от такового у чистых антиандрогенов [2]. В то же время антиандрогенный эффект дополняется снижением секреции тестостерона в результате торможения гипофизарной секреции гонадотропинов. Уменьшение концентрации тестостерона в тканях создает относительное преимущество ЦПА в его конкурентных взаимоотношениях с андрогеном на рецепторном уровне, то есть является благоприятным для проявления антиандрогенной активности.

При биологическом тестировании по Хершбергеру антиандрогенной активности хлормадинона ацетата в опытах *in vivo* установлено, что

она составляет 20 % от активности ЦПА [20; 21].

### Особенности фармакокинетики антиандрогенов

Нестероидные антиандрогены характеризуются высокой биодоступностью при пероральном применении. При данном способе введения максимальная концентрация меченного тритием флутамида (нифтолида) в крови наблюдалась нами через 4 ч. Через 8 ч она сохранялась достаточно высокой (на уровне 70 % максимальной), а через сутки составляла 60 % максимальной [7]. Однако уже через 1 ч после приема препарата значительная часть изотопной метки оказывается в составе основного метаболита флутамида — гидроксифлутамида, который в опытах *in vitro* имеет еще более высокую антиандрогенную активность, чем флутамид. Распределение радиоактивности в органах и тканях совпадает с местами сосредоточения РА (предстательная железа, гипоталамус и др.). После подкожного введения флутамид удерживается в тканях простаты на протяжении 16 ч.

У здоровых людей максимальная концентрация меченого флутамида в крови отмечалась через 2 ч [22]. Флутамид метаболизируется в печени с образованием 11 продуктов, выводится преимущественно через почки. В течение 3 сут 98 % флутамида экскретируется с мочой и калом, что свидетельствует об отсутствии кумуляции в организме.

По совокупности фармакокинетических параметров флутамид рекомендовано принимать перорально 3 раза в сутки для обеспечения максимального фармакологического эффекта [23]. В отличие от него, бикалутамид медленнее выводится, и его достаточно принимать один раз в сутки. После перорального приема касодекса концентрация активного вещества достигает

пика между 15 и 48 ч, затем снижается с периодом полувыведения 4,2 дня [24].

Стероидные блокаторы РА имеют ограниченную способность всасываться в кишечном канале, поэтому в состав таблеток вводят вспомогательные вещества, повышающие их биодоступность. В связи с высокой липофильностью стероидные антиандрогены накапливаются в жировой ткани и медленно выводятся из организма. Так, например, после приема хлормадинона ацетата через 3 сут из организма выводится только 17,5 % введенной дозы. Даже спустя 7 мес в моче иногда обнаруживают его остаточное количество. Время полувыведения хлормадинона ацетата и ЦПА из крови после достижения динамического равновесия между всасыванием и элиминацией из организма (5–8 сут) усугубляется на уровне 81,5 и 60 ч соответственно.

Особенно подробно изучена фармакокинетика ЦПА [2]. После перорального приема в составе драже диане-35 максимальная концентрация ЦПА в крови отмечена в среднем через  $(1,6 \pm 0,6)$  ч. Антиандроген образует в плазме крови комплекс с глобулином, связывающим половые стероиды, вытесняя при этом эстрадиол и слабо конкурируя с ДГТ. Главным метаболитом ЦПА является 15 $\beta$ -гидрокси-ЦПА, который сохраняет присущую ЦПА антиандрогенную активность, но как прогестин в 10 раз слабее. В печени 80–90 % ЦПА и его метаболитов превращаются в глюкурониды, остальные — в сульфаты. Эти продукты метаболизма экскретируются с мочой (30 %) и желчью (70 %).

### Применение блокаторов РА в экспериментальных биологических и медико-биологических исследованиях

Благодаря селективным блокаторам РА появились новые возможности исследования биологических эффектов



андрогенов и участия РА в механизме действия мужских половых гормонов на органы и ткани, на работу физиологических систем организма, индивидуальное развитие, нейроэндокринную систему репродукции [7; 14]. Следует иметь в виду, что кастрация как метод андрогенной депривации в экспериментальных исследованиях не является идеальным подходом, потому что семенники продуцируют не только андрогены, но и другие гормоны — ингибин, эстрогены. Блокаторы РА позволяют создать селективный дефицит действия андрогенов на фоне их присутствия в организме и сохранения продукции других тестикулярных гормонов. Для этой цели чаще всего используют нестероидные антиандрогены (флутамид), чтобы избежать сопутствующих гормональных эффектов, вызываемых стероидными блокаторами РА.

После введения флутамида беременным самкам крыс наблюдали тератогенный демаскулинизирующий эффект у новорожденных самцов в виде недоразвития полового члена, гипоспадии, укорочения аногенитального расстояния. Эти результаты доказывают непосредственное участие РА в морфогенетическом действии андрогенов, секретлируемых семенниками плода. Применение антиандрогена линурона у беременных крыс нарушало экспрессию генов, ответственных за развитие Вольфова протока у плодов [25]. Точно так же наблюдавшееся нами и другими исследователями недоразвитие предстательной железы и других андрогензависимых органов у растущих и половозрелых самцов крыс, собак и других животных при введении флутамида, угнетение биосинтетических процессов в ней и секреторной активности однозначно свидетельствуют о рецепторном механизме стимулирующего влияния эндогенных андрогенов на эти органы.

Флутамид (нифтолид) успешно применялся с целью изучения влияния нейропептида Y на секрецию гипофизарных гонадотропинов у самцов крыс в условиях андрогенной депривации [26].

Имеются данные об использовании флутамида для выяснения роли РА миндалевидных ядер мозга в реализации влияния андрогенов на пространственную память животных [27]. Благодаря применению флутамида (нифтолида) удалось доказать причастность андрогенов к формированию абстинентного синдрома наркотической (морфинной) зависимости [28].

Нами получены экспериментальные доказательства участия РА гипоталамуса и гипофиза в ингибиторном действии эндогенного тестостерона на секрецию ЛГ и ФСГ у самцов по принципу отрицательной обратной связи [3; 7] и разработан способ тестирования гонадотропных резервов гипоталамо-гипофизарной системы [29]. В соответствии с предложенным способом, количественным показателем резервных возможностей служит степень повышения в крови уровня ЛГ или тестостерона после введения самцу стандартной дозы нифтолида. Этот способ неоднократно применялся в экспериментальных исследованиях, например, при изучении патогенного влияния гипертермии [30], вибрации и шума на мужскую половую систему [31], роли латерального ядра перегородки мозга в регуляции функции семенников [32].

Успешным оказалось применение флутамида (нифтолида и флутафарма) с целью экспериментальной терапии анвулярного бесплодия у андрогенизированных крыс [33]. У подопытных животных наблюдалось восстановление овуляторных и эстральных циклов, фертильности, а также частичная нормализация гормональных, биохимических и морфологических характе-

ристик репродуктивной системы.

### **Клиническое применение антиандрогенов при раке предстательной железы**

Рак предстательной железы — самая частая причина смерти от онкологических заболеваний у мужчин старше 50 лет. В паллиативном лечении этой болезни доминирует концепция максимальной андрогенной блокады. Блокаторы РА как эффективные средства андрогенной депривации занимают место в первой линии гормональной терапии рака предстательной железы и его метастазов [10; 11; 34–36].

Блокаторы РА у больных раком предстательной железы применяют в режимах монотерапии, комбинированной терапии (после орхиэктомии или в сочетании с агонистами ЛГ-рилизинг-гормона, эстрогенами — для достижения максимальной андрогенной блокады), неоадьювантной терапии (до радикальной простатэктомии — для уменьшения размеров первичной опухоли и, следовательно, объема оперативного вмешательства). Применение блокаторов РА позволило в ряде случаев избежать оперативного лечения, что особенно важно в случае отказа больного от орхиэктомии, которая является причиной тяжелой психологической травмы. Кроме того, эти препараты все больше вытесняют традиционное лечение эстрогенами, которое сопряжено с высоким риском сердечно-сосудистой патологии и другими осложнениями с летальным исходом.

Флутамид, бикалутамид и нилутамид считаются эффективными средствами лечения больных раком предстательной железы [12]. Наибольшее распространение в режимах монотерапии получили препараты флутамида и бикалутамида (касодекс). Последний можно назначать один раз в сутки. Нилутамид не имеет показаний для монотерапии,

он назначается в составе комбинированного гормонального лечения рака простаты [37].

Исследования, выполненные под руководством акад. А. Ф. Возианова [10; 38], показали, что лечение флутамидом (нифтолидом) уменьшает объем простаты в среднем на треть уже после 3-месячного курса. Уменьшаются выраженность болевого синдрома, объем костных и других метастазов, улучшается отток мочи. Через 3 года оставались живыми все больные с I стадией болезни в начале лечения, со II стадией — 81,5 % больных, с III стадией — 73,9 %, с IV стадией — 50 %. Такие же положительные результаты достигнуты в клинике Института урологии АМН Украины при назначении больным отечественного препарата флутамида — флутафарма. По данным Онкологического научного центра РАМН [39], монотерапия флутамидом при наличии отдаленных метастазов обеспечивает выживание больных в течение не менее 2,5 лет.

В то же время отмечено, что через 3–4 мес монотерапии флутамидом состояние здоровья части больных ухудшается, злокачественный процесс генерализируется. Очевидно, это связано с активизацией системы гипоталамус — гипофиз — гонады, о чем свидетельствует двухкратное возрастание уровня ЛГ в плазме крови, а тестостерона — на 30 %. Поэтому был предложен новый метод — низкодозовая эстроген-антиандрогенная терапия [40–42]. Лечение флутамидом дополняется субтерапевтическими дозами эстрогена, например синестрола. Доза синестрола при этом в 10–12 раз меньше используемой в режиме стандартной монотерапии эстрогеном. С одной стороны, это практически исключает риск осложнений, связанных с побочным действием эстрогенов, а с другой — доза

синестрола оказывается достаточной для предотвращения подъема тестостерона в плазме крови благодаря антигонотропному эффекту эстрогена. Более того, после 3 мес лечения уровень ЛГ в плазме снижается вдвое, а тестостерона — в 3,5 раза по сравнению с исходным. Повышается уровень глобулина, связывающего половые стероиды, что ведет к уменьшению содержания свободного, то есть биологически активного тестостерона. Через 6 мес терапии объем предстательной железы уменьшался в среднем с  $(54,4 \pm 0,5)$  до  $(28,9 \pm 0,5)$  см<sup>3</sup>. Стоимость лечения значительно ниже, чем при комбинировании флутамида с агонистами ЛГ-релизинг-гормона, хотя терапевтические эффекты равнозначны.

Назначение нестероидных (флутамид, бикалутамид, нилутамид) и стероидных (ЦПА) блокаторов РА вместе с агонистами ЛГ-релизинг-гормона преследует цель, во-первых, предотвратить рецидив болезни в начале лечения, который может быть спровоцирован первоначальной стимуляцией тестикулярной секреции тестостерона лютеинизирующим гормоном гипофиза, и, во-вторых, нейтрализовать на клеточном уровне действие остаточного тестостерона и надпочечниковых андрогенов и их производных. Последнее особенно важно, если учесть, что в простате человека и других приматов, в отличие от других видов животных, до 40 % ДГТ образуется из андрогенов, секретлируемых корой надпочечных желез.

Эта же цель достигается назначением антиандрогенов (флутамида, ЦПА, бикалутамида, нилутамида) больным после орхиэктомии. В результате достоверно увеличивается 5-летняя выживаемость больных с метастазами, повышается качество их жизни [43]. Особенно эффективно применение ЦПА (андрокура), бла-

годаря которому подавляется избыточная норадренергическая активность гипоталамуса и уменьшаются число и выраженность горячих приливов. В США антиандрогены назначают каждому второму больному, перенесшему орхиэктомию по поводу рака предстательной железы.

Андрокур получил признание как препарат двойного действия — на центральные механизмы регуляции секреции тестостерона и на систему РА в периферических тканях. Он практически вытеснил ранее популярный блокатор РА — хлормадинона ацетат — из арсенала лекарственных средств первой линии в связи с меньшей опасностью сердечно-сосудистых и метаболических осложнений [2]. Создание инъекционной лекарственной формы ЦПА (андрокур-депо) дало возможность вводить антиандроген один раз в неделю или в две недели (в зависимости от схемы лечения), тогда как таблетки применяются ежедневно. При использовании андрокура нет практической необходимости дополнительно назначать эстрогены или агонисты ЛГ-релизинг-гормона, так как он одновременно уменьшает секрецию гонадотропинов и блокирует РА.

Прием таблеток андрокура в суточной дозе 250 мг ЦПА уменьшает концентрацию тестостерона в среднем в четыре раза [44]. По итогам многоцентрового клинического рандомизированного исследования в 18 клиниках Европы, андрокур вызывает регресс раковой опухоли у 66,7 % больных, а устранение обструкции мочеиспускания — у 48 %. По данным наших, совместных с Институтом урологии АМН Украины, исследований [10; 45], 3-месячный прием таблеток андрокура по 200 мг ЦПА в сутки при прогрессирующем раке предстательной железы с метастазами снижает уровень тестостерона в крови

в среднем в два раза. Спустя 6 мес уменьшается на 40 % объем предстательной железы. Летальность на протяжении 3 лет у больных с I–III стадиями болезни оказалась ниже, чем при монотерапии флутамидом или синестролом. В то же время следует отметить, что терапевтическая эффективность применения андрокюра и комбинированных методов лечения (низкодозовая эстроген-антиандрогенная терапия, фармакологическая или хирургическая кастрация в сочетании с блокаторами РА), оцениваемая по выживанию и продолжительности безрецидивных периодов, практически одинакова.

Перспективы усовершенствования технологии применения блокаторов РА у больных раком предстательной железы связывают с оптимизацией доз и схем лечения [46], в частности, с так называемой прерывистой андрогенной блокадой [47; 48].

#### **Состояние и перспективы применения блокаторов РА для лечения гиперандрогенной патологии у женщин**

Гиперандрогения — самая частая эндокринная патология у женщин. Она встречается у 10–20 % пациенток, обращающихся к эндокринологу, гинекологу, дерматологу, косметологу. В патогенезе нарушенной ведущую роль играет повышенная секреция мужских половых гормонов яичниками (синдром поликистозных яичников) или надпочечными железами (21-гидроксилазный вариант гиперплазии коры надпочечников), гиперчувствительность тканей к андрогенам, повышение активности 5 $\alpha$ -редуктазы стероидов в клетках-мишенях, уменьшение содержания глобулина, связывающего половые стероиды, в плазме крови [49]. Клиническими проявлениями гиперандрогенных состояний являются ановуляторное бесплодие, на-

рушение фолликулогенеза в яичниках, гирсутизм, андрогенная алопеция, акне, себорея, нарушения метаболизма липидов и углеводов, часто ожирение, инсулинорезистентность, а в тяжелых случаях — вирилизация наружных гениталий.

Независимо от причины гиперандрогении (за исключением злокачественной опухоли), патогенетически обоснованным и эффективным методом лечения ее осложнений считается применение блокаторов РА. Наибольшее распространение получили комбинированный оральная контрацептив диане-35 и таблетки андрокюра, действующим веществом которых является стероидный антиандроген ЦПА. Он эффективно блокирует РА в придатках кожи — волосяных фолликулах и сальных железах, уменьшает овариальную секрецию андрогенов. Входящий в состав контрацептива синтетический эстроген (этинилэстрадиол) стимулирует в печени синтез глобулина, связывающего половые стероиды, понижая тем самым уровень этого белка в крови и, соответственно, уменьшая содержание активной фракции андрогенов плазмы. Прием диане-35 (монотерапия или в сочетании с андрокюром — 10–100 мг ЦПА в сутки по схеме) на протяжении 1–5 лет снижает содержание РА и активность 5 $\alpha$ -редуктазы стероидов в коже женщин с гирсутным синдромом, что объясняет регрессию его симптомов и их отсутствие у большинства больных как минимум в течение 6 мес после 5-летнего лечения [50]. Лечение акне и себореи должно проводиться на протяжении не менее 6–9 мес, гирсутизма — не менее 9–12 мес. Под влиянием длительной антиандрогенной терапии у женщин с синдромом поликистозных яичников уменьшаются гонады, количество и размеры фолликулов и кист, сте-

пень разрастания соединительной ткани. На фоне применения диане-35 у больных с аменореей иногда появляются спонтанные менструации. Контрацептивное действие препарата гарантирует отсутствие беременности и, следовательно, тератогенного влияния ЦПА на дифференцировку репродуктивных органов мужского эмбриона.

Проблема относительной гиперандрогении возникает и в постменопаузальном периоде жизни женщины в связи с эстрогенным дефицитом. Уровень андрогенов в крови снижается незначительно, повышается концентрация свободного тестостерона вследствие недостаточной стимуляции эстрогенами синтеза глобулина, связывающего половые стероиды. Это приводит к метаболическим нарушениям, огрубению голоса, росту волос на лице и другим изменениям. В этом случае рекомендуется назначение клиане — средства заместительной гормонотерапии, в состав которого входит ЦПА.

Определенные надежды в лечении ановуляторного бесплодия у женщин с функциональной гиперандрогенией связывают с нестероидными антиандрогенами. Разумеется, их применение должно сочетаться с надежной контрацепцией. Уже имеется некоторый опыт применения флутамида для лечения гирсутного синдрома при синдроме поликистозных яичников и идиопатическом гирсутизме [51–53].

Выше упоминалось о положительных результатах использования флутамида (флутафарма, нифтолида) с целью восстановления фертильности у самок крыс с экспериментальным бесплодием, вызванным гиперандрогенией. В настоящее время нами продолжается разработка технологии клинического применения флутафарма для лечения ановуляторного бесплодия гиперанд-



рогенного генеза (синдром поликистозных яичников и др.) у женщин репродуктивного возраста.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Steroid hormone action* / Ed. by M. G. Parker. — Oxford; N. Y.; Tokyo: IRL Press, 1993. — 210 p.
2. *Neumann F.* The antiandrogen cyproterone acetate: discovery, chemistry, basic pharmacology, clinical use and tool in basic research // *Exp. Clin. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 102. — P. 1-32.
3. *Reznikov A. G.* Feedback control of gonadotropin secretion in mammalian and human males: effects of androgen receptor blockers // *Endocrinologia Experimentalis.* — 1990. — Vol. 24. — P. 267-273.
4. *Резников А. Г., Варга С. В., Демкив Л. П.* Средство для лечения аденомы и рака предстательной железы / Патент Российской Федерации № 2028145. 09.02.1995 г. Приоритет 21.07.1975 г. — Бюл. изобрет. — 1995. — № 4.
5. *Антиандрогенное средство для лечения гирсутизма «Нифтолид»* / А. Г. Резников, С. В. Варга, Е. А. Беникова и др. — Авт. свидет. СССР № 1662564 (приоритет 11.07.1977 г.). — Бюл. изобрет. — 1991. — № 26.
6. *Резников А. Г., Варга С. В., Беникова Е. А.* Способ дифференциальной диагностики первичного и вторичного гипогонадизма у лиц мужского пола. — Авт. свид. СССР № 1178408. — Бюл. изобрет. — 1985. — № 34.
7. *Резников А. Г., Варга С. В.* Антиандрогены. — М.: Медицина, 1988. — 208 с.
8. *Лікарська форма засобу для лікування раку передміхурової залози* / О. Ф. Возіанов, Ф. І. Жебровська, М. І. Борщевська та ін. — Патент України. 15.10.2001. — Бюл. — 2001. — № 9.
9. *Порівняльна оцінка специфічної активності і гострої токсичності антиандрогенних засобів «флутафарм» і «флуцином»* / О. Г. Резніков, Л. В. Чайковська, Л. І. Полякова, О. В. Сачинська // *Ліки.* — 2002. — № 3-4. — С. 16-21.
10. *Возіанов А. Ф., Резніков А. Г., Клименко И. А.* Эндокринная терапия рака предстательной железы. — К.: Наук. думка, 1999. — 280 с.
11. *Vozianov A., Reznikov A., Klimenko I.* Androgen deprivation strategy in prostate cancer. — К.: Naukova Dumka; Ternopil: Ukrmedknyga, 2001. — 240 p.
12. *Singh S. M., Gauthier S., Labrie F.* Androgen receptor antagonists (antiandrogens): structure-activity relationships // *Curr. Med. Chem.* — 2000. — Vol. 7. — P. 211-247.
13. *Neumann F., Steinbeck H.* Handbook of experimental pharmacology / Eds. O. Eichler et al. — Berlin, 1974. — Vol. 35. — Part 2. — P. 235-484.
14. *Резников А. Г.* Физиологические аспекты рецепции андрогенов // Физиология гормональной рецепции / Под ред. В. Г. Шаляпина. — Л.: Наука, 1986. — С. 140-164.
15. *Androgen receptor locus on the human X chromosome: regional localization to X q11-12 and description of a DNA polymorphism* / C. J. Brown, S. J. Goss, D. B. Lubahn et al. // *Amer. Hum. Genet.* — 1989. — Vol. 44. — P. 264-269.
16. *Kyprianou N., Isaacs J. T.* "Tymeneless" death in androgen-independent prostatic cancer cells // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1989. — Vol. 165. — P. 73-81.
17. *Androgen-stimulated DNA synthesis and cytoskeletal changes in fibroblasts: a nontranscriptional receptor action* / G. Castoria, M. Lombardi, M. V. Barone et al. // *J. Cell Biol.* — 2003. — Vol. 161. — P. 547-556.
18. *Interaction of antiandrogen-receptor complexes with DNA and transcription activation* / N. Warriar, N. Page, M. Koutsilieris, M. V. Govindan // *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* — 1993. — Vol. 46. — P. 699-711.
19. *Effect of flutamide-induced androgen-receptor blockade on adenylate cyclase activation through G-protein coupled receptors in rat prostate* / L. Montalvo, M. J. Carmena, R. M. Solano et al. // *Cell Signal.* — 2000. — Vol. 12. — P. 311-316.
20. *Куль Г.* Клинические особенности прогестинов, входящих в состав пероральных контрацептивов // *Schering News.* — 2001. — № 2. — С. 4-7.
21. *Pike M. C., Ross R. K.* Progestogens and menopause // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 659-664.
22. *Katchen B., Buxbaum S.* Disposition of a new, nonsteroid, antiandrogen,  $\alpha, \alpha, \alpha$ -trifluoro-2methyl-4'-nitro-m-propionoluidide (flutamide), in men following a single oral 200 mg dose // *J. Clin. Endocr.* — 1975. — Vol. 41. — P. 373-379.
23. *The pharmacokinetics of flutamide and its major metabolites after a single oral dose and during chronic treatment* / M. Schulz, A. Schmoltdt, F. Donn, H. Becker // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1988. — Vol. 34. — P. 633-636.
24. *Metabolism of enantioselective pharmacokinetics of Casodex in man* / D. McKillop, G. W. Boyle, I. D. Cockshott et al. // *Xenobiotica.* — 1993. — Vol. 23. — P. 1241-1253.
25. *Altered gene expression during rat Wolffian duct development in response to utero exposure to the antiandrogen linuron* / K. J. Turner, B. S. McIntyre, S. L. Phillips et al. // *Toxicol. Sci.* — 2003. — Vol. 74. — P. 114-118.
26. *Reznikov A. G., McCann S. M.* Effects of neuropeptide Y on gonadotropin and prolactin release in normal, castrated or flutamide-treated male rats // *Neuroendocrinology.* — 1993. — Vol. 57. — P. 1148-1154.
27. *Naghdli N., Oryan S., Etemadi R.* The study of spatial memory in adult male rats with injection of testosterone enanthate and flutamide into the basolateral nucleus of the amygdala in the water maze // *Brain Res.* — 2003. — Vol. 972. — P. 1-8.
28. *Громов Л. А.* Теория практической наркологии // *Лікування та діагностика.* — 2000. — № 2. — С. 13-17.
29. *Резников А. Г., Варга С. В.* Способ определения функционального состояния гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системы. — Авт. свидет. СССР № 552962. — Откр., изобрет., пром. образцы и тов. знаки. — 1977. — № 13. — С. 15.
30. *Кобяков С. К.* Состояние системы гипоталамус-гипофиз-семенники при многократном перегревании организма // IV Съезд эндокринологов УССР. — Львов, 1987. — С. 181-182.
31. *Шенаєва Т. О., Резніков О. Г.* Стан системи гіпоталамус-гіпофіз-гонадид та її функціональних резервів при тривалій дії вібрації і шуму // *Фізіол. журнал.* — 2003. — № 4. — С. 56-62.
32. *Кирилюк М. Л.* Радиоиммунологическое исследование реакции семенников крыс на введение антиандрогена нифтолида и хориогонадотропина на фоне разрушения латерального ядра перегородки мозга // *Актуальные вопросы современной эндокринологии и химии гормонов.* — Харьков, 1985. — С. 24.
33. *Нейроэндокринные механизмы развития экспериментальной ановуляции гиперандрогенного происхождения* / А. Г. Резников, П. В. Синицин, Л. В. Тарасенко, Л. И. Полякова // *Пробл. эндокринологии.* — 2002. — № 6. — С. 50-53.
34. *Возіанов О. Ф., Резніков О. Г.* Стероїдні та нестероїдні антиандрогени у лікуванні раку передміхурової залози // *Урологія.* — 2001. — № 2. — С. 73-78.
35. *Возіанов А. Ф., Резніков А. Г., Клименко И. А.* Принципы медикаментозной терапии рака предстательной железы: (Пособие для врачей). — К.: Шеринг, 2003. — 36 с.
36. *Хеллеритедт Б. А., Пинта К. Дж.* Гормональная терапия рака предстательной железы на современном этапе // *Здоровье мужчины.* — 2003. — № 1 (4). — С. 105-117.
37. *Anderson J.* The role of antiandrogen monotherapy in the treatment of prostate cancer // *VJU International.* — 2003. — Vol. 91. — P. 455-461.
38. *Возіанов А. Ф., Резніков А. Г.* Новые направления в гормональной терапии злокачественных опухолей предстательной железы: теоретические и клинические аспекты // *Журн. АМН Украины.* — 2000. — № 3. — С. 451-459.

39. Матвеев Б. П. Лечение диссеминированного рака предстательной железы: опыт Онкологического научного центра РАМН // Современные подходы к лечению онкоурологических заболеваний: Тез. докл. симп. — М., 1998. — С. 5-8.

40. Кореляція гормональних та клінічних ефектів у хворих на рак передміхурової залози при лікуванні ніфтолідом у поєднанні з малими дозами синестролу / О. Ф. Возіанов, О. Г. Резніков, І. О. Клименко та ін. // Лікар. справа. — 1996. — № 1. — С. 107-109.

41. Endocrine changes underlying clinical effects of low dose estrogen-antiandrogen treatment of prostatic cancer / A. F. Vozianov, A. G. Reznikov, S. V. Varga et al. // Endocr. Regul. — 1995. — Vol. 29. — P. 25-28.

42. Clinic and pathogenetic rationale for a new method of treatment of cancer: low dose estrogen-antiandrogen therapy / A. F. Vozianov, A. G. Reznikov, I. A. Klimenko et al. // Доп. НАН України. — 1995. — № 3. — С. 117-119.

43. Maximum androgen blockade in advanced prostate cancer: An overview of 22 randomized trials with 3283

deaths in 5710 patients / O. Dalesio, H. Vantinteren, L. Denis et al. // Lancet. — 1995. — Vol. 346. — P. 265-269.

44. Sciarra F., Toscano G., Di Alivero F. Antiandrogens: clinical application // J. Steroid Biochem. — 1990. — Vol. 37. — P. 349-362.

45. Гормональные детерминанты противоопухолевого действия андрогена у больных раком предстательной железы / А. Ф. Возіанов, А. Г. Резніков, І. А. Клименко и др. // Экспер. онкология. — 1996. — № 6. — С. 432-434.

46. Резников А. Г. Оптимальная андрогенная блокада — новое направление в эндокринной терапии больных раком предстательной железы (теоретические аспекты) // Онкология. — 1999. — № 2. — С. 85-89.

47. Intermittent androgen suppression in patients with prostate cancer / De La Taille, M. Zerbib, S. Conquy et al. // BJU International. — 2003. — Vol. 91. — P. 18.

48. Wolf J. M., Tunn U. W. Intermittent androgen blockade in prostate cancer: rationale and clinical experience // Eur. Urol. — 2000. — Vol. 38. — P. 365-371.

49. Резников А. Г. Гиперандрогения у женщин: чем она опасна и как ее лечить // Schering News. — 2003. — № 6. — С. 1-6.

50. Falsetti L., Ramazzotto F., Rosina B. Efficacy of combined ethinyloestradiol (0.035 mg) and cyproterone acetate (2 mg) in acne and hirsutism in women with polycystic ovary syndrome // J. Obstet. Gynecol. — 1997. — Vol. 17. — P. 565-568.

51. Falsetti L., Gambera A. Comparison of finasteride and flutamide in the treatment of idiopathic hirsutism // Fertil. Steril. — 1999. — Vol. 72. — P. 41-46.

52. Metformin versus flutamide in the treatment of metabolic consequences of non-obese young women with polycystic ovary syndrome / I. Sahin, Y. Aral, F. Kosar et al. // PCOS: current concepts, treatment and ovulation induction. — Antalia, 2003. — P. 42 (Abstr. P 053).

53. Comparison of the clinical efficacy and safety of flutamide or flutamide plus an oral contraceptive in the treatment of hirsutism / C. Taner, M. Inal, O. Basogul et al. // Gynecol. Obstet. Invest. — 2002. — Vol. 54. — P. 105-108.

УДК 612.616.31:577.171.6

А. Г. Резников

#### БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ АНДРОГЕНОВ И ИХ ПРИМЕНЕНИЕ В БИОЛОГИИ И МЕДИЦИНЕ

В статье на основе обзора литературы и результатов собственных исследований обсуждается одна из фундаментальных проблем биологии и медицины — применение стероидных и нестероидных конкурентных антагонистов андрогенов — блокаторов рецепторов мужских половых гормонов. Рассмотрены клеточно-молекулярные механизмы фармакодинамики, вопросы фармакокинетики антиандрогенов, а также их применения в биологических, медико-биологических исследованиях и в клинической практике. Показана эффективность использования антиандрогенов для лечения рака предстательной железы и гиперандрогенных состояний у женщин.

**Ключевые слова:** андроген, рецептор, антиандроген, рак предстательной железы, бесплодие.

UDC 612.616.31:577.171.6

A. G. Reznikov

#### ANDROGEN RECEPTOR BLOCKERS AND THEIR USE IN BIOLOGICAL RESEARCH AND MEDICAL PRACTICE

The article on the basis of literature survey and author's data presents one of the fundamental problems of biology and medicine — the application of steroidal and non-steroidal competitive androgen antagonists — the androgen receptor blockers. Cellular and molecular mechanisms of the antiandrogen pharmacodynamics, pharmacokinetic issues and use of the antiandrogens in biological, biomedical research and clinical practice are overviewed. There is demonstrated efficacy of the antiandrogen administration in prostate cancer patients and in women with hyperandrogeny.

**Key words:** androgen, receptor, antiandrogen, prostate cancer, infertility.

УДК 616.37-002.1:092.9+557.146.1

В. М. Демидов, д-р мед. наук, проф.

## ЕНДОГЕННІ ОПІОЇДИ В РЕГУЛЯЦІЇ ГОМЕОСТАЗУ В УМОВАХ НОРМИ І ПРИ ПАТОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

Проблема регуляції та підтримки гомеостазу при різних патологічних станах останнім часом набуває істотного значення для широкого кола фахівців, які розробляють і вив-

чають питання саногенезу, регуляторних і, в тому числі, терапевтичних ефектів різноманітних схем корекції гомеостазу, а також досліджують аспекти нейроендокринної регу-

ляції головних фізіологічних функцій організму людини. Нашу увагу протягом тривалого часу привертає питання підтримки і зміцнення адаптаційних резервів організму в