

АНАБОЛИЧЕСКИЕ СТЕРОИДЫ В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

В. В. Семенов, В. А. Глумова, В. В. Трусков

Кафедра биологии (зав.— доктор биол. наук В. А. Глумова), кафедра госпитальной терапии № 2 (зав.—проф. В. В. Трусков) Устиновского ордена Дружбы народов медицинского института

К препаратам, влияющим на обменные процессы в организме, относятся анаболические стероидные гормоны, синтетические аналоги мужских половых гормонов, лишенные половой активности, но сохраняющие положительное влияние на рост, массу тела, многотропную активность и азотистое равновесие. По химическому строению большинство анаболических гормонов представляет собой производные тестостерона, андростендиола и 19-нортестостерона. Среди них наибольшее распространение получили метандростенолон, ретаболил, неробол, дианабол, неробилил и другие стероидные вещества, близкие друг другу по химической структуре [17].

Основным свойством анаболических стероидов является их способность вызывать увеличение содержания белка в организме. Механизм этого действия во многом еще неясен. Известно, что некоторые производные тестостерона увеличивают активность аргиназы и щелочной фосфатазы клеток [34, 38]. Анаболические стероиды влияют на синтез РНК и ДНК, а также увеличивают содержание НАДФ. Усиление синтеза дезгидрогеназ стимулирует образование фосфорибозы — структурного компонента нуклеиновых кислот, участвующих в синтезе белка [26]. Наряду с нарастанием количества общего белка увеличивается синтез ряда ферментов: сукцинатдегидрогеназы, трансаминаз, цитохромоксидазы, β -глобуриноидазы [3, 34]. Исходя из этих данных было предположено, что начальной точкой приложения действия анаболических гормонов служат ферментные системы [35]. Анаболические стероиды ускоряют обмен белка и его эвакуацию из кровяного русла, стимулируют синтез белка в тканях [30], что приводит к увеличению его концентрации в сыворотке крови, преимущественно за счет альбуминовой фракции. Одним из критериев анаболического эффекта, доступных для изучения как в эксперименте, так и в клинике, является изменение азотистого равновесия. Большинство исследователей установили более или менее выраженный положительный азотистый баланс, вызванный анаболическими препаратами [5, 37, 38]. Одновременно с ретенцией общего азота уменьшается выделение мочевины и азота аминокислот, снижаются потери белка с мочой [28]. Хотя явная задержка воды, сопровождающаяся отеками, под воздействием анаболических препаратов наблюдается крайне редко, эти средства приводят, по-видимому, к нормализации водного баланса как прямого следствия протенингенеза и увеличенной реабсорбции натрия и воды [9]. В результате белково-анаболического действия препаратов возникает усиленный эритропоэз, характеризующийся эритроидной гиперплазией костного мозга, увеличением числа эритроцитов в периферической крови, появлением незрелых элементов с нормальным содержанием гемоглобина [40].

Влияние анаболических гормонов на жировой и углеводный обмен изучено недостаточно. Известно, что они мобилизуют жиры, уменьшают содержание α -липопротеинов и увеличивают концентрацию β -липопротеинов [5, 34].

Минеральный обмен также в значительной степени подвержен влиянию анаболических гормональных препаратов. Содержание калия, натрия, фосфатов, кальция, по данным многих исследователей, изменяется однотипно — нарастает их концентрация в сыворотке крови и тканях [13, 32, 35]. В механизме влияния анаболических стероидов на электролитный баланс первостепенное значение, по-видимому, имеет снижение экскреции электролитов [39].

Механизм действия анаболических стероидов в настоящее время еще до конца не изучен, что, однако, не является препятствием к их использованию в практической медицине. Диапазон применения препаратов анаболизирующего действия достаточно широк. В первую очередь их назначают в тех случаях, когда имеет место преобладание диссимилиационных, катаболических процессов в обмене веществ. В литературе приведено немало сведений об эффективности стероидов при истощении, обусловленном дисфункцией органов желудочно-кишечного тракта и эндокринной патологией [9, 17]. Положительные результаты анаболической терапии отмечаются при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хроническом гастрите, панкреатите, компенсированном циррозе печени и медленно прогрессирующем гепатите [27]. Данные клинических наблюдений свидетельствуют, что анаболические гормоны могут предупреждать связанные со старением организма атеросклероз, сахарный диабет, дистро-

фические изменения почек [29, 31]. Изучение фармакологических свойств анаболических стероидов показало, что они стимулируют рост костей [4] и поэтому эффективны при дистрофически-деструктивных изменениях опорно-двигательного аппарата, гипоплазии карликовости, переломах с замедленной консолидацией [32]. Миотропное действие анаболических препаратов используется при миастении [14]. Анаболические гормоны назначают при различных нефропатиях, в частности при нефритах, пиелонефрите, нефрозе, в том числе с явлениями острой и хронической почечной недостаточности [7, 28, 40]. Кроме того, в последние годы они успешно применяются при ряде хирургических, неврологических заболеваний, недостаточности костного мозга, туберкулезе легких, злокачественных новообразованиях и в педиатрической практике [31, 37, 38].

Особого внимания заслуживает проблема использования анаболических стероидов при сердечно-сосудистых заболеваниях. Естественно предположить, что если анаболический эффект стероидов выражается в стимуляции белкового синтеза в мышечной ткани, то и сердце как мышечный орган также испытывает воздействие этих веществ. Экспериментально показано, что анаболические гормоны увеличивают содержание сократительных белков: миозина и особенно актомиозина в миокарде при одновременном уменьшении неконтрактильных растворимых протеинов [26, 30]. Установлено влияние стероидных анаболов на течение репаративного процесса и функциональное состояние сердца при экспериментальном инфаркте миокарда [18, 19]. Особенностью изменений миокарда при воздействии анаболических препаратов является ускорение дифференциации клеточных элементов. Не исключено также, что ускорению биологического заживления пораженного участка сердечной мышцы способствуют активация анаболами ферментов, обеспечивающих лизис некротических масс [3], и улучшение коллатерального венозного кровотока [2, 23, 25]. Клинические наблюдения свидетельствуют о положительном влиянии гормонов на субъективный статус и показатели электрокардиограммы больных ишемической болезнью сердца [15, 22]. При их действии обнаружено изменение некоторых показателей деятельности сердца, в частности нарушение предсердно-желудочковой проводимости и систолы [25, 29], урежение частоты сердечных сокращений [1], увеличение ударного объема сердца, систолического и сердечного индексов [19, 22]. Анаболические препараты оказывают нормализующее влияние на гемодинамику [15, 16, 23], улучшают кровообращение в центральной нервной системе, почках и других органах [6, 22]. Механизмы, лежащие в основе вызываемого анаболами эффекта нормализации нарушенной сердечной деятельности и гемодинамики, связаны, по-видимому, с их положительным действием на основные биохимические процессы в миокарде и кровеносных сосудах. Они увеличивают содержание в сердце энергетически важных соединений (аденозинтрифосфата, глюкозы, гликогена), предупреждают развитие атеросклеротического поражения аорты и коронарных артерий [1, 3, 6].

В реализации действия анаболических стероидных препаратов на ткани, органы и системы организма не исключается и опосредованный путь — через железы внутренней секреции, гормоногенез которых также перестраивается под влиянием стероидов. К сожалению, в современной отечественной и иностранной литературе имеется недостаточно сведений о биологическом действии анаболических гормонов на эндокринную систему. Известно влияние этих гормонов на половые железы, развитие вторичных половых признаков [30]. По мнению Е. А. Васюковой и соавт. (1969), характер действия анаболических стероидов на женский половой аппарат аналогичен влиянию эстрогенов и прогестерона.

Интересны сведения о влиянии анаболических стероидов на гипофиз. Показано, что они повышают секрецию гормона роста у больных с церебрально-гипофизарным нанизмом и оказывают тормозящее влияние на гонадотропный и фолликулостимулирующий гормоны гипофиза [33]. Морфологически в гипофизе отмечено увеличение числа ацидофильных клеток — продуцентов соматотропного гормона при введении неробилила [21]. Оправданным является применение анаболических стероидов при остеопорозах эндокринного генеза, в комплексной терапии болезни Иценко—Кушинга, при церебрально-гипофизарном истощении, паратиреоидной остеодистрофии и инсулинорезистентных формах сахарного диабета [32, 34]. Оказывают они и тимолитическое действие на вилочковую железу [37].

Влияние препаратов анаболизующего действия на щитовидную железу практически не изучено. Тиреоидные гормоны, избыточно продуцируемые железой при тиреотоксикозе, вызывают усиленный катаболизм белка, нарушают почти все виды обмена веществ, что отрицательно сказывается на функционировании сердечно-сосудистой, нервной, выделительной, пищеварительной и других систем организма. Как было отмечено выше, анаболические стероиды в определенной степени способны компенсировать эти нарушения, благоприятно влияя на такие симптомы токсического зоба, как потеря массы тела и диспротеинемия [20]. При экспериментальном гипертиреозе они оказывают нормализующее действие на углеводный и энергетический обмен, а также функциональное состояние печени и почек [12]. Показано снижение йодаккумуляционной функции щитовидной железы и уровня белковосвязанного йода в результате применения анаболических гормонов [36].

Что касается практического использования анаболических препаратов при заболеваниях щитовидной железы, то подобные сообщения крайне немногочисленны и

малонинформативны [8, 11, 20, 36]. В доступной литературе мы не встретили и данных о непосредственном воздействии анаболических стероидов на структуру щитовидной железы, ее адаптивные механизмы. В связи с этим не представляется возможным в полной мере судить о влиянии указанных средств не только на щитовидную железу, но и на эндокринную систему в целом.

В процессе изучения действия анаболических стероидов на щитовидную железу подопытных животных в лабораториях нашего института [10, 24] было установлено, что анаболический стероидный гормон пролонгированного действия (нероболил) в дозе 1 мг/кг массы тела белых крыс приводит к достаточно выраженному анаболическому эффекту. На уровне щитовидной железы при этом наблюдаются гиперемия интраорганных капилляров и активизация эпителиальных элементов. Однако с увеличением дозы препарата до 2 и 4 мг/кг массы тела происходит дезорганизация тиреоидных структур. Как на световом, так и на субмикроскопическом уровнях выявляются тиреоциты с признаками деструкции и вакуолизации их цитоплазмы. Очевидно, чрезмерное гормональное воздействие больших доз нероболила приводит к истощению тканевых комплексов щитовидной железы. Параллельное функциональное тестирование подтверждает данное предположение. Достоверно снижаются йодаккумуляция и гормонообразовательная функция органа. Антитиреоидный эффект анаболизаторов, по нашему мнению, может быть использован в терапии диффузного токсического зоба для коррекции его симптоматики. Одновременно результаты эксперимента позволяют предположить, что одним из возможных механизмов анаболизирующего действия производных тестостерона является ослабление интенсивности тиреоидного обмена под их влиянием.

Исходя из данных литературы по экспериментальному и клиническому использованию анаболических гормонов, можно заключить, что характер их влияния на органы и системы организма разнообразен и недостаточно изучен. Несомненно, что тактика применения данной группы фармакологических препаратов в различных клинических ситуациях должна быть теоретически и патогенетически обоснованной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриев И. И. Кровообращение. 1980, 4.—2. Баранов А. Г., Кокарев Е. С., Трусов В. В. В кн.: Актуальные вопросы коллатерального кровообращения. Горький, 1977.—3. Бардин Е. В., Лапотько Ю. Н. Здравоохран. Белоруссии, 1977, 11.—4. Бессонова С. С., Петрович Ю. А. Фармакол. и токсикол., 1976, 2.—5. Богдарин Ю. А. Вopr. мед. химии, 1979, 3.—6. Бондаренко И. П., Дубинский А. А. Врач. дело, 1981, 1.—7. Варфоломеева Т. Б., Демина Л. А. В кн.: Актуальные вопросы коллатерального кровообращения. Горький, 1977.—8. Васюкова Е. А., Зефирова Г. С., Брискин А. И. Тер. арх., 1969, 4.—9. Вязицкий П. О. Воен.-мед. ж., 1979, 6.—10. Глумова В. А., Глумов В. Я., Семенов В. В. и др. Арх. анат., 1980, 6.—11. Грановская А. М. В кн.: Анаболические стероиды в медицине. М., 1969.—12. Дорошенко Н. М., Шевченко А. В. Врач. дело, 1981, 1.—12. Кузьмин Ю. П. Тер. арх., 1976, 5.—14. Кураlessин М. Г., Шагал Д. И. Журн. невропатол. и психиатр., 1977, 3.—15. Лещинский Л. А., Шинкарева И. А. Клин. мед., 1976, 4.—16. Лещинский Л. А., Трусов В. В., Шинкарева И. А. Венгерская фармакотерапия, 1980, 3.—17. Маньковский Н. Б., Литовченко С. В. Там же, 1970, 2.—18. Митрофанов В. С., Селиверстов С. А., Маркин В. В. Фармакол. и токсикол., 1973, 3.—19. Николаева Л. Ф., Черпаченко Н. М., Соколова Р. И. и др. Кардиология, 1975, 7.—20. Павленко В. Н. В кн.: Труды Витебского мед. ин-та. Витебск, 1971, 14.—21. Попов А. П., Рабкина А. Е. Бюл. экспер. биол., 1970, 11.—22. Сегаль Р. Г., Жаров Е. И., Савенков П. М. Кардиология, 1970, 2.—23. Селиверстов С. А., Сидорович Е. И. Фармакол. и токсикол., 1970, 1.—24. Семенов В. В. В кн.: Реактивность организма в норме и патологии. Уфа, 1983.—25. Симоненко М. А. Здравоохран. Белоруссии, 1977, 7.—26. Степанова Н. Г. Вopr. мед. химии, 1969, 3.—27. Трусов В. В. В кн.: Актуальные вопросы коллатерального кровообращения. Горький, 1977.—28. Ухолова Л. А., Лебедев В. П., Пермькова Е. М. и др. Педиатрия, 1978, 3.—29. Чеботарев Д. Ф., Коркушко О. В., Калиновская Е. Г. Венгерская фармакотерапия, 1970, 4.—30. Юдаев Н. А., Покровский Б. В. Вopr. мед. химии, 1966, 5.—31. Ященко Б. П., Березицкий А. В., Бабинская И. Р. Пробл. туберкулеза, 1980, 1.—32. Aloia I., Karoor A., Vaswani A., Metabolism, 1981, 30, 11.—33. Bijlsma J., Duursma S., Thijssen I. Acta endocrinol., 1982, 101, 1.—34. Dörner G. Physiologie anaboler steroide. Berlin, 1966.—35. Kittel K. Z. ges. inn. Med., 1964, 19, 17.—36. Kruskemper H. L. Anabole steroide. Stuttgart, 1963.—37. Lambrozo I. Med. actuelle, 1980, 7, 10.—38. Marmo E. Clin. Ter., 1979, 89, 5.—39. Robin I., Suh O., Ambrus I. Steroids, 1982, 40, 2.—40. Snyder D., Brest A. J. Amer. Geriat. Soc., 1966, 14, 1.

Поступила 19 апреля 1984 г.