МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
КАТЕДРА ПО ФАРМАКОЛОГИЯ И КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ

Д-Р ДЕЛЯН ПЕНЕВ ДЕЛЕВ

ПОВЛИЯВАНЕ НА АНДРОПАУЗА В ЕКСПЕРИМЕНТ

АВТОРЕФЕРАТ

НА ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД
ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И
НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

Научен ръководител: Проф. Д-р Иванка Костадинова, дм.
Научен консултант: Проф. Д-р Тодорка Цветкова, дмн.

Рецензенти: Проф. Д-р Маргарита Караиванова, дмн,
Проф. Д-р Димитра Торева, дмн.

Шифър на специалността „Фармакология”
03.01.24

Пловдив, 2013

Дисертационният труд съдържа 173 страници, 39 таблици и 37 фигури. В библиографията са включени 631 заглавия.

Дисертационният труд е обсъден на катедрен съвет и е насрочен за защита пред научно жури в състав:
Проф. д-р И. Костадинова, дм;
Проф. д-р М. Караиванова, дмн;
Проф. д-р Д. Терзиивановв, дмн;
Проф. д-р Д. Торева, дмн;
Доц. д-р И. Атанасова, дм;
Резервни членове: Доц. д-р Л. Пейчев, дм; Доц. д-р А. Димитрова, дм.

Официални рецензенти на дисертационния труд са Проф. д-р Маргарита Караиванова, дмн и проф. д-р Димитра Торева, дмн.

Защитата на дисертационния труд ще се състои на 31.01.2013 г. от 14.00 ч. в Аудиторен комплекс – 2-ра Аудитория на МУ-Пловдив на заседание на научно жури. Материалите по защитата са на разположение в Катедра фармакология и клинична фармакология на МУ-Пловдив, бул. „В. Априлов“ 15 А, WEB страницата на МУ-Пловдив и при поискване на delevg@gmail.com.

СЪДЪРЖАНИЕ

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ 4

ВЪВЕДЕНИЕ 5

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ 7

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ 8

РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ 13

Ефект на тестостерон пропионат върху тоталния тестостерон 13

Ефект на ТЗТ върху хематологичните показатели 14

Ефект на ТЗТ върху тотален холестерол, триглицериди и глюкоза 25

Ефект на ТЗТ върху серумните протеини 34

Ефект на ТЗТ върху нивата на серумен калций 35

Ефект на ТЗТ върху активността на хепатални ензими 38

Ефект на ТЗТ върху нивата на простатно-специфичен антиген 42

Ефект на ТЗТ върху нивата на мелатонин в серума 43

ЗАКЛЮЧЕНИЕ 45

ИЗВОДИ 46

ПРИНОСИ 48

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД 49

РЕЗЮМЕ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК 51

ИЗПОЛЗВАНИ СЪКРАЩЕНИЯ

Съкращения на български език:

АлАТ – Аланинаминотрансфераза
АсАТ – Аспартатаминотрансфераза
АФ – Алкална фосфатаза
ГТРХ – Гонадотропин рилизинг хормон
ДХТ – Дехидротестостерон
Е2 – Естрадиол
КМП – Костна минерална плътност
ЛДХ – Лактатдехидрогеназа
НЛР – Нежелани лекарствени реакции
ОМИ – Остър миокарден инфаркт
ПСА – Простатно специфичен антиген
СПХГ – Свързващ половите хормони глобулин
Т2ЗД – Захарен диабет тип 2
ТГ – Триглицериди
ТЗТ – Тестостерон заместителна терапия
ТП – Тестостерон пропионат
ХМГ-КоА – Хидроксиметилглутарил Коензим-А
ЧХГ – Човешки хорионгонадотропин

Съкращения на английски език:

HbA1c – Гликиран хемоглобин
HDL – High-density lipoprotein (липопротеин с висока плътност)
HGB – Haemoglobin (хемоглобин)
IGF, IGF-1 – Insulin-like Growth factor (инсулиноподобен растежен фактор)
LDL – Low-density lipoprotein (липопротеин с ниска плътност)
PLT – Platelets (тромбоцити)
PSA – Prostate specific Antigen (Простатно-специфичен антиген)
RBC – Red Blood Cells (червени кръвни клетки)
SEM – Standart Error of the Mean (Стандартна грешка на средната)
WBC – White Blood Cells (бели кръвни клетки- левкоцити)

ВЪВЕДЕНИЕ

Проблемът, касаещ мъжката “менопауза” за първи път е представен през 16 век в китайски текстове по вътрешни болести. Още от древни времена се е считало, че тестисите поддържат мъжа бодър и пълен със сили. Години по-късно Eugen Steiinach забелязва, че лигирането на тестикуларните съдове предизвиква атрофия на герминативния епител, но същевременно води до хипертрофия на лайдиговите клетки и допуска, че подобна намеса може да има благоприятно влияние. Мнозина автори доказват намаление на нивото на тестостерона в процеса на стареенето на мъжа. Christ-Crain съобщава за наличие на релативен хипогонадизм при всеки пети мъж на възраст над 60 години. Това води до промени в телесната структура, намалена енергия, мускулна сила и физически функции, редукция на сексуалните функции, депресивно настроение, неразположение и намалени когнитивни функции. Подобни промени се срещат и при млади мъже с андрогенен дефицит. След заместителна терапия с тестостерон при тях се наблюдава значително подобрение на споменатите симптоми. Все още е неясна физиологичната и клинична значимост на асоциираното с възрастта намаление на серумните тестостеронови нива при мъжа. Отчасти това се дължи на факта, че нивото на тестостерона при възрастни мъже е в рамките на нормалното за млади мъже.

От практическа гледна точка най-подходящо е да определим понятието “андропауза” като възрастовозависимо намаление на серумните нива на тестостерона при стареещия мъж, сравнено с нивото на свободния тестостерон при млад мъж и асоциирано с клиничен синдром /симптоми и синдроми свързани с дефицит на андрогени/. Намаленото ниво на тестостерон може да е последствие от множество заболявания, както и от тяхното лечение. Важността на изясняването на този проблем е свързана с подобряване качеството на живот на мъжете с дефицит на мъжки полови хормони.

В достъпната литература липсват данни за влиянието на тестостерон пропионат при заместителна терапия върху динамиката на най-често използваните в рутинната практика лабораторни показатели. Необходимо е

да се проучи действието му при остро и хронично приложение върху най-достъпните маркери за костно-мозъчна, хепатална функция и метаболитен контрол и др. Получените резултати биха могли да се използват като достъпни показатели за ефекта от ТЗТ, които да насочат специалистите към по-задълбочени високо специализирани или хормонални изследвания.

ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

Целта на дисертационния труд е да се проучи влиянието на тестостерон пропионат върху някои лабораторни показатели при модели на андрогенен дефицит (орхиектомия, възрастни животни) в експериментални условия на остро и хронично третиране.

Основни задачи на проучването са:

1. Да се изследва ефекта на тестостерон заместителната терапия върху хематологичните показатели (еритроцити, хемоглобин, хематокрит, среден обем на еритроцитите, левкоцити и тромбоцити);
2. Да се проследи ефекта на тестостерон заместителната терапия върху показатели за метаболитни нарушения (тотален холестерол, триглицериди, серумна глюкоза);
3. Да се изследва активността на ензими, свързани с хепаталния статус (АлАТ, АсАТ, АФ, ЛДХ) по време на заместителната терапия с тестостерон пропионат;
4. Да се проследи вилянието на тестостерон заместителната терапия върху нивата на серумните протеини (тотален протеин, албумин);
5. Да се изследва динамиката в концентрацията на серумен калций при тестостерон заместителна терапия;
6. Да се проучи влиянието на тестостерон пропионат при заместителна терапия върху нивата на някои хормони:
   - **6.1.** Динамика в стойностите на тоталния тестостерон;
   - **6.2.** Концентрация на мелатонин в серума.
7. Да се проучи динамиката в стойностите на простатно специфичен антиген по време на заместителна терапия с тестостерон пропионат.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Използвани са 140 мъжки плъхове, порода Wistar, с тегло от 270 до 380 грама. Дизайнът на експеримента е одобрен от Българска Агенция по Безопасност на Храните (Разрешително 21/19.03.2012г.) и решение на Етичната комисия при МУ-Пловдив с протокол №3/25.07.2012. Животните са разпределени в групи, както следва (Таблица 1):

Таблица 1. Разпределение по групи

Група	Легенда	Описание
1.	КМХ	Контролна група млади, кастрирани, хронично третирани животни
2.	СОХ	Симулативно оперирани млади, хронично третирани животни
3.	МХ4	Млади, хронично третирани с тестостерон в доза 4 mg/kg т.м. животни
4.	МХ8	Млади, хронично третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м. животни
5.	КСХ	Контролна група стари, хронично третирани животни
6.	СХ4	Стари, хронично третирани с тестостерон 4 mg/kg т.м. животни
7.	СХ8	Стари хронично третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м.животни
8.	КМО	Контролна група млади, кастрирани, остро третирани животни
9.	МСО	Симулативно оперирани млади, остро третирани животни
10.	МО4	Млади, остро третирани с тестостерон 4 mg/kg т.м. животни
11.	МО8	Млади остро третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м.животни
12.	СО4	Стари, остро третирани с тестостерон 4 mg/kg т.м. животни
13.	СО8	Стари, остро третирани с тестостерон 8 mg/kg т.м. животни
14.	КСО	Контролна група стари, остро третирани животни

След проведената интервенция и аклиматизация за 14 дни плъховете се инжектират мускулно (заден бедрен мускул) веднъж седмично, както следва (Таблица 2)

Таблица 2. Дизайн на експеримента

Група	Легенда	N	Третиране	Продължителност
1.	СОХ	10	0,5 ml Oleum helianti (Sopharma)	15 седмици
2.	КМХ	10	0,5 ml Oleum helianti (Sopharma)	15 седмици
3.	МХ4	10	4 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 седмици
4.	МХ8	10	8 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 седмици
5.	КС	10	0,5 ml Oleum helianti (Sopharma)	15 седмици
6.	СХ4	10	4 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 седмици
7.	СХ8	10	8 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 седмици
8.	КМО	10	0,5 ml Oleum helianti (Sopharma)	15 дни
9.	МСО	10	0,5 ml Oleum helianti (Sopharma)	15 дни
10.	МО4	10	4 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 дни
11.	МО8	10	8 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 дни
12.	СО4	10	4 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 дни
13.	СО8	10	8 mg/ kg b.w Testosterone propionate (Sopharma)	15 дни
14.	КСО	10	0,5 ml Oleum helianti (Sopharma)	15 дни

Младите животни в експерименталното проучване са на възраст 6 месеца със средно тегло 275 ± 5,1 грама. Старите плъхове са на възраст над 3 години със средно тегло 376 ± 6,2 грама.

Орхиектомия (кастрация) на мъжки плъхове:

Общата анестезия се извършва с 2,5 mg/kg т.м Midazolam (Dormicum, Roche) и 0,25 mcg/kg т.м Fentanyl (Fentanyl, Richter-Gedeon) интраперитонеално. След така приложената анестезия животните заспиват дълбоко и се събуждат след 20 ± 2 минути.

На върха на скротума се прави кожна инцизия с дължина 10 mm. След това се продължава с 5 милиметрова инцизия към левия и десен тестикуларен сак. Издърпва се cauda epididimis, заедно с тестиса, последван от caput epididimis. Лигират се vas deferens заедно със сперматикусувите кръвоносни съдове. Следва отпрепарирането и отстраняването на тестисите (Фигура 1). Разрезите се зашиват с копринен конец и локално се третират с антибиотик (Gentamycin, Sopharma). Кастрираните животни се поставят за възстановяване 48 часа в индивидуални самостоятелни клетки със свободен достъп до храна и вода.

Симулативна орхиектомия (кастрация) на мъжки плъхове: Общата анестезия се извършва с 2,5 mg/kg т.м Midazolam (Dormicum, Roche) и 0,25 mcg/kg т.м. Fentanyl (Fentanyl, Richter-Gedeon) интраперитонеално. На върха на скротума се прави кожна инцизия с дължина 10 mm. След това се продължава с 5 милиметров разрез към левия и десен тестикуларен сак. Издърпва се cauda epididimis, заедно с тестиса, последван от caput epididimis. След това cauda epididimis, заедно с тестиса се връщат на нормалната си анатомична позиция, като кръвоносните съдове се оставят интактни. Разрезите се зашиват с копринен конец и локално се третират с антибиотик (Gentamycin, Sopharma). Симулативно оперираните животни се поставят за възстановяване 48 часа в индивидуални самостоятелни клетки със свободен достъп до храна и вода и стандартни лабораторни условия.

По време на експеримента всички животни се отглеждат при **стандартни лабораторни условия**: Температура на въздуха 26 ± 1 ^{o}C, относителна влажност на въздуха 65 ± 5%, свободен достъп до храна и вода.

Кръвната колекция се събира чрез декапитация под етерна наркоза, под стъклен звънец, изпълнен с пари на диетиловия етер за 60 секунди. Получените проби се изпращат незабавно в Катедра клинична лаборатория на МУ -Пловдив. Проследени са на хематологични, клинично-химични и специализирани показатели.

Хематологичните показатели (пълна кръвна картина) са определени на хематологичен брояч Coulter T-660. Изследвани параметри: хемоглобин, еритроцитен брой, хематокрит, среден обем на еритроцитите, брой на левкоцити и тромбоцити.

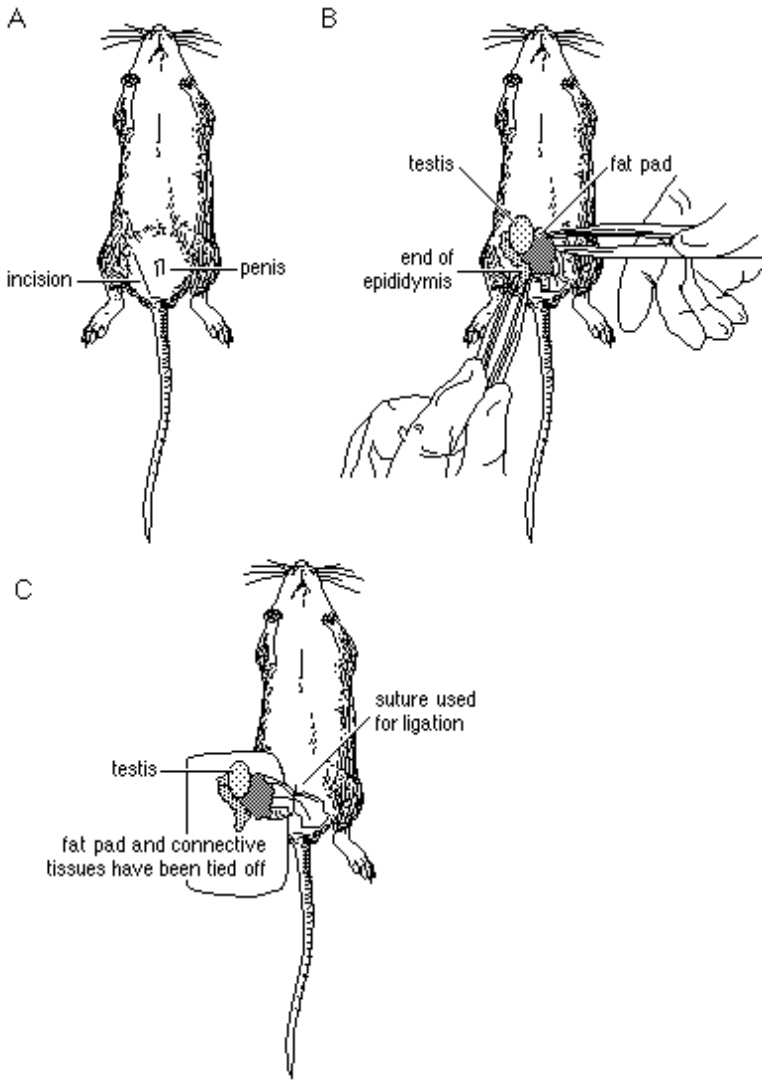
Всички клинично-химични анализи са извършени на анализатор: Konelab 60i,Thermo electron Co (USA) no оригинални програми. Изследвани параметри: Трансаминази (АлАТ, АсАТ), аклална фосфатаза, лактатдехидрогеназа, тотален холестерол, триглицериди, серумна глюкоза и калции, общ протеин, албумин. мелатонин.

Общ тестостерон и мелатонин се изследваха чрез ELISA (ензимносвързан имуносорбентен анализ) на анализатор: SIRIO – microplate reader, SEAC, ITALY.

Простатно специфичен антиген - Total Prostate specific antigen (Rat PSA) се проследи на анализатор: AxSYM™ system с MEIA (микрочастичков имуноензимен анализ).

Статистически методи: Статистическите анализи са проведени с пакет IBM SPSS 20.0 (Statistical Package for Social Science) за Windows 7. За всеки от показателите е изчислена средната стойност (Mean) и стандартната грешка (SEM). За определяне на разпределението е проведен непараметричен тест на Kolmogorov – Smirnov. При нормално разпределение стойностите се съпоставят помежду си чрез Independent Samples T-test. При нехомогенно разпределение показателите се сравняват чрез непараметричен Two independent samples test (Mann-Whitney U). При всички анализи, разликите с $p<0.05$ се определят като статистически значими.

Таблиците и фигурите са построени чрез програмен пакет Microsoft Office 2010. Използвани са приложенията MS Word и MS Excel.

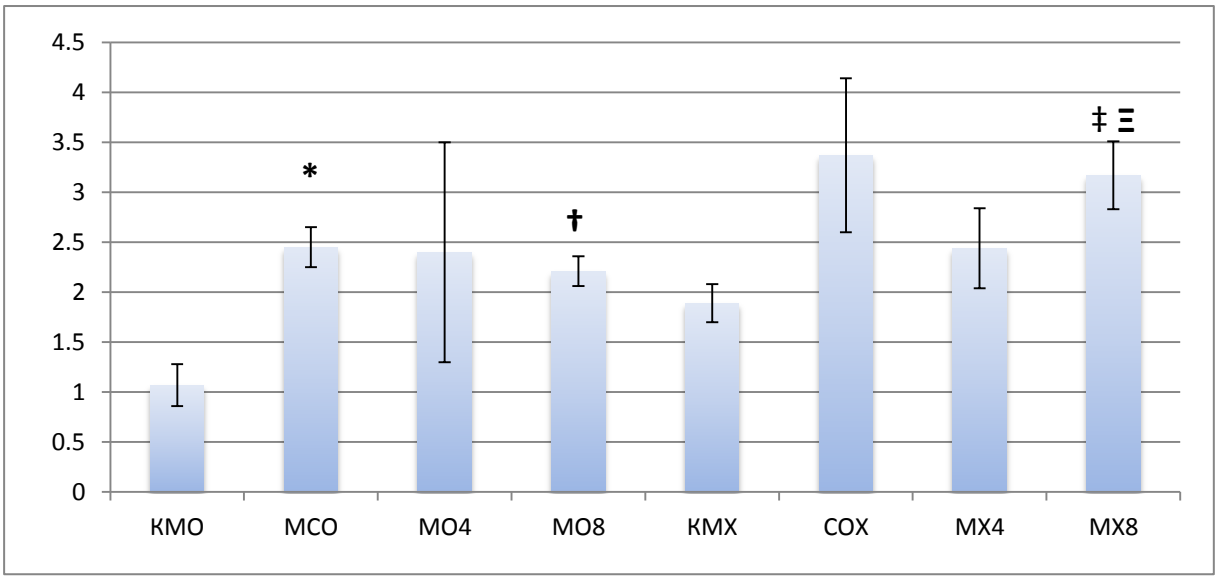


Фиг. 1. Основни моменти при кастрацията (A, B, C)

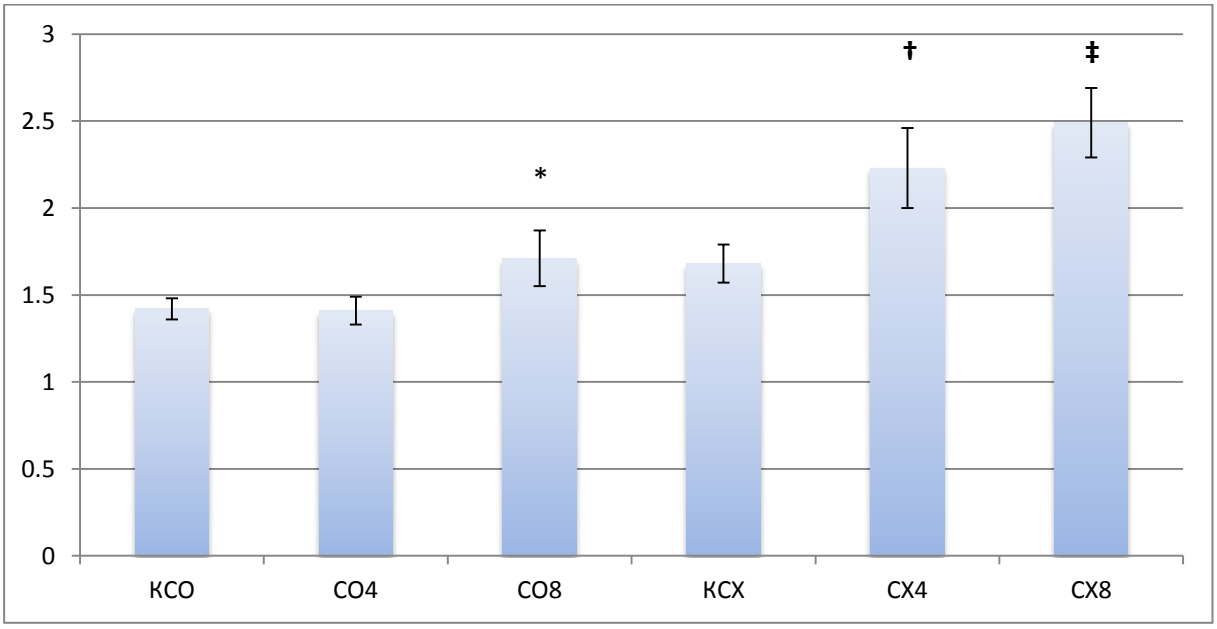
РЕЗУЛТАТИ И ОБСЪЖДАНЕ

Ефект на тестостерон пропионат върху тоталния тестостерон.

В настоящия дисертационен труд изследваме ефекта на тестостерон пропионата върху някои от най-често използваните хематологични и клинично-химични показатели при орхиектомирани и възрастни мъжки плъхове. Орхиектомията сигнификантно понижи нивата на серумния тестостерон при 15 дневния опит и несигнификантно при хроничния (фиг. 2). Суплементацията с тестостерон пропионат повиши нивата му със значимост при по-високата доза. При възрастните мъжки плъхове също се наблюдава повишение в серумните нива на тестостерона, резултат от приложението на пропионовата му сол. Значимост се получи при хроничното използване на доза 8 mg/kg т.м. (фиг. 3).



Фиг. 2. Промени в стойностите на тотален тестостерон (ng/ml) – млади животни: *P= 0,001 спрямо КМО; † -P= 0,001 спрямо КМО;‡ -P= 0,002 спрямо КМХ; Ξ – P= 0,004 спрямо с МО8.



Фиг. 3. Промени в стойностите на тотален тестостерон (ng/ml) – възрастни животни: * -P= 0,009 спрямо СХ8; † -P= 0,007 спрямо СО4; ‡ -P= 0,007 спрямо КСХ.

Ефект на ТЗТ върху хематологичните показатели

Андрогените повлияват еритропоезата. Те са се използвали като основни фармакологични средства за стимулиране на еритроцитната продукция преди да бъдат въведени рекомбинантните хемопоетични растежни фактори. Показания за лечение са били апластична анемия и бъбречна недостатъчност. Редукцията на нормалните серумни нива на тестостерон се свързва с депривация на еритропоезата.

При клинични проучвания с аналози на гонадотропин-рилизинг хормона са установени промени в показателите на червения кръвен ред. Двугодишната терапия с Busereline acetate при мъже с високи серумни нива на ПСА води до сигнификантно понижаване стойностите на хемоглобина с максимум на 16^{та}. седмица след началото на терапията. Прекратяването на лечението бавно покачва този показател. Наблюдаваната промяна в стойностите на хемоглобина следва това на серумния тестостерон. Подобни резултати са документирани и при проучване на друг аналог (leuproide), използван за лечение на мъже с бенигнена простатна хиперплазия.

Андроген-дефицитна анемия се наблюдава не само при фармакогенно потискане на андрогенсинтезата. Билатералната

орхиектомия е метод, използван в терапията на метастатичен простатен карцином. Тя се съпътства с изразено понижение на циркулиращите серумни нива на андрогените. Fonseca et al. (1998) проучват влиянието на орхиектомията върху серумните нива на хемоглобина. Получените от тях резултати демонстрират изразено понижаване на този показател следоперативно при двугодишно наблюдение. Други автори също съобщават за трайно понижение на хемоглобина след орхиектомия при четиригодишен период на проследяване. Поради постоперативна анемия, както и други симптоми на тестостеронов дефицит (остеопороза, поведенчески промени и други) някои изследователи съобщават за значителна полза от интермитентната андрогенна терапия при орхиектомирани пациенти.

При болни с простатен карцином ефектът на билатералната орхиектомия върху хемопоезата е еднакъв с този на блокирането на андрогенните рецептори с ципротерон ацетат или блокиране синтезата на ДХТ с Флутамид. Подобен е ефектът и на комбинирания андрогенен блок (орхиектомия и 5 алфа редуктазен инхибитор) върху нивата на хемоглобина и хематокрита при 12 месечна терапия.

Възрастовообусловената анемия аналогично поне отчасти е свързана с понижени нива на циркулиращи андрогени. Полицитемията представлява един от нежеланите рискове на тестостерон заместителната терапия, който изисква наблюдение.

Посочените по-горе данни са доказателство, че андрогените регулират еритропоезата по механизъм на позитивна обратна връзка при млади индивиди и играят роля в поддържането на нормални хемоглобинови нива при възрастните мъже.

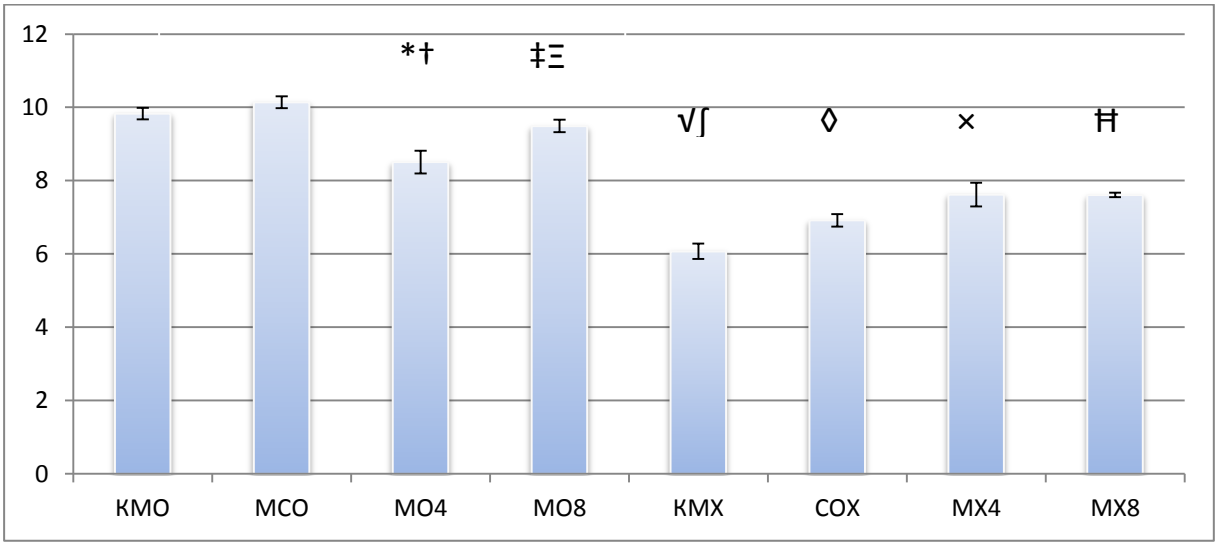
Получение от нас данни показват, че остро третираните в продължение на 15 дни кастрирани мъжки плъхове не показват сигнификантни разлики в стойностите на еритроцитите, хемоглобина и хематокрит в сравнение със симулативно оперираните контроли. Този ефект вероятно не се дължи на стимулиращо действие на естрогените върху еритропоезата, въпреки че по-стари данни сочат за такава възможност. По-съвременна е концепцията, че тестостеронът сам по себе си активира еритропоезата и не е необходима конверсията му в естрогени за осъществяване на този ефект, за разлика от някои от другите му биологични ефекти. Най-вероятната причина за липсата на статистическа

разлика между двете контроли е краткият период на наблюдение. В цитираните по-горе данни от клинични проучвания най-ранният период за проследяване на тези показатели е един месец. При хроничното третиране вече се наблюдава сигнификантно понижение при еритроцитите и хемоглобина и тенденция за понижаване на хематокрита.

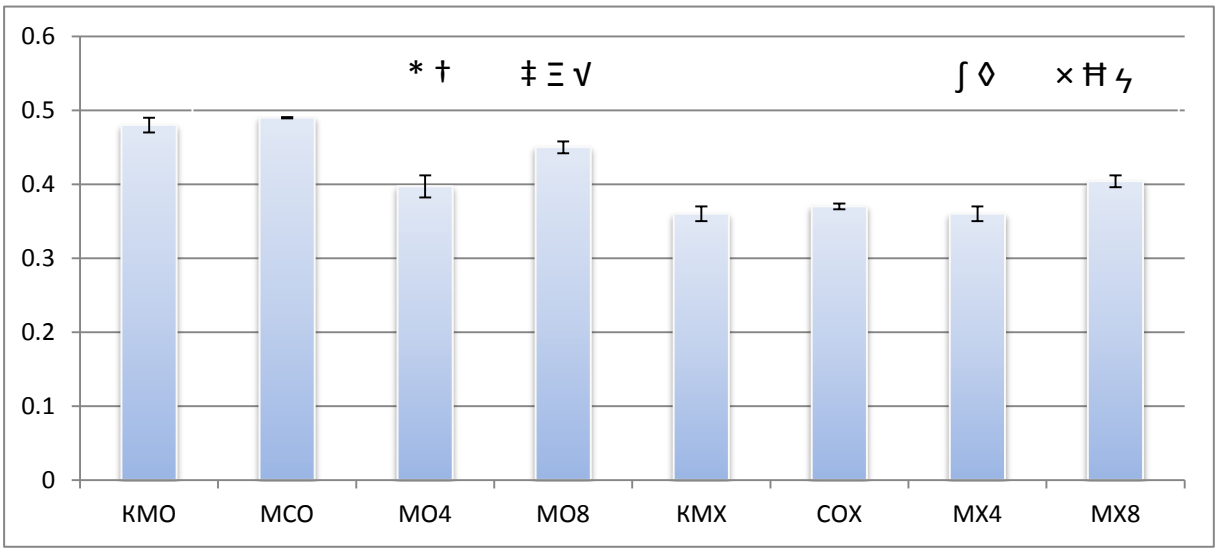
Точният механизъм на действие на тестостерона върху еритропоезата е неизяснен. Въпреки че мъжете и жените се различават по стойностите на еритроцитите, хемоглобин и хематокрит, които са по-високи при мъжете, те имат сравними нива на еритропоетин и soluble transferrin receptor (sTfR). От друга страна при андроген-индуцирана еритроцитоза нивата на еритропоетина са по-скоро ниски, отколкото високи. Използването на андрогени за лечение на апластична анемия и анемия при бъбречни заболявания, е ефективно въпреки липсата на еритропоетинова стимулация. По-нови проучвания с проследяване на експресията за информационна РНК на еритропоетина и серумните му нива при орхиектомирани плъхове или такива с андрогенен дефицит (индуциран от флутамид или ципротерон) показват, че експресията на еритропоетин и серумните му нива не се променят и при трите модела на андрогенна депривация. Възможно е тестостеронът да стимулира еритропоезата чрез директен ефект върху костномозъчните хемопоетични стволови клетки. Този директен ефект се опосредства чрез индукция на IGF-1 от андроген-рецепторен медииран механизъм. В достъпната ни литература има данни, че тестостеронът усилва резорбцията на желязото, инкорпорирането му в еритроцитите и хемоглобиновия синтез.

Направената справка за механизма на действие на ТП върху еритропоезата обяснява наблюдавания от нас ефект на стимулиране при орхиектомираните плъхове едва при дългосрочното им третиране. Ефектът е бавен, тъй като е рецепторно медииран, а рецепторите за тестостерон са генноактивни. Поради това при 15 дневното му аплициране проследяваните показатели на кастрираните животни (въпреки третирането) са по-скоро понижени, отколкото повишени (Фигура 4).

От трите проследени показатели доза-зависим е ефектът само при хематокрита, където по-високата доза има сигнификантно по-силен ефект. Тъй като този показател е водещ при клиничната диагноза на анемията можем да заключим, че ефектът на тестостерона върху еритропоезата при орхиектомирани плъхове е дозозависима (Фигура 5) .

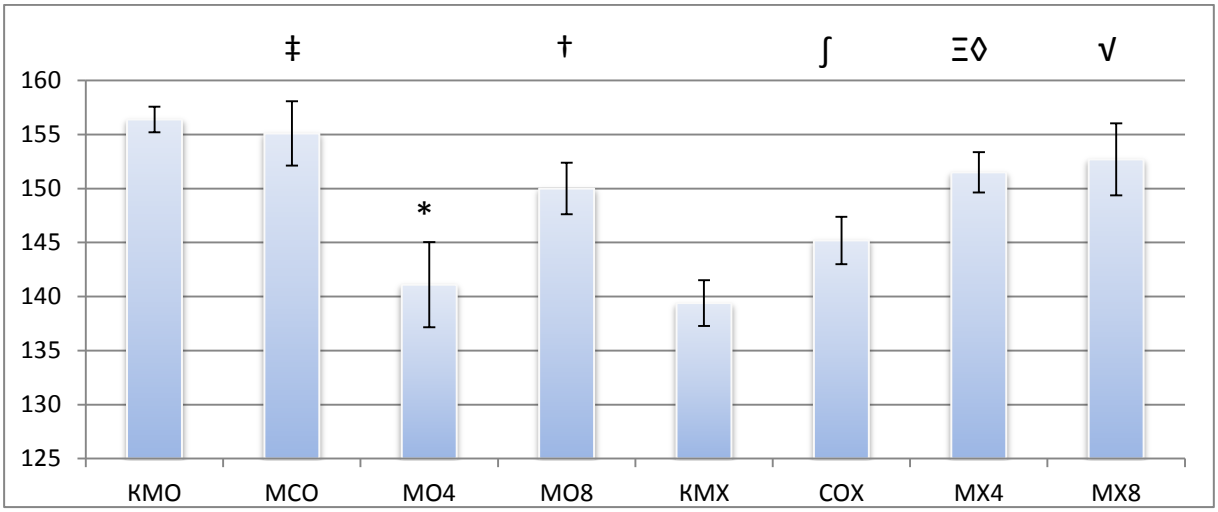


Фиг. 4. Промени в стойностите на еритроцитите (x10^{12}/l) – млади животни: * -P= 0,02 спрямо КМО; † -P< 0,0001 спрямо МСО; ‡ -P= 0,011 спрямо МСО; Ξ – P = 0,013 спрямо МО4; √ -P= 0,006 спрямо СОХ; ∫ -P= 0,001 спрямо МХ4; ◊ -P= 0,001 спрямо МХ8; Ħ -P< 0,0001 спрямо МХ8; ◊ -P= 0,01 спрямо МО8; × -P< 0,0001 спрямо МО8.



Фиг. 6. Промени в стойностите на хематокрит (l/l) – млади животни:
* -P< 0,0001 спрямо КМО; † -P< 0,0001 спрямо МСО; ‡ -P= 0,044 спрямо КМО; Ξ -P= 0,008 спрямо МСО; √ -P= 0,006 спрямо МО4;× -P= 0,03 спрямо КМХ; Ħ – P= 0,004 спрямо СОХ;∫ -P= 0,009 спрямо МХ8; ◊ -P= 0,038 спрямо МО4;ϟ -P= 0,001 спрямо МО8.

Клинично проучване на млади (18 – 35 годишна възраст) еугонадни мъже, чиято ендогенна секреция на тестостерон е потисната с въвеждане на дългодействащ агонист на ГТРХ установява, че администрацията на тестостерон енантат в покачващи се дози води до дозозависимо увеличаване нивото на хемоглобина, което се потвърди от експеримента за ТП (Фигура 6).

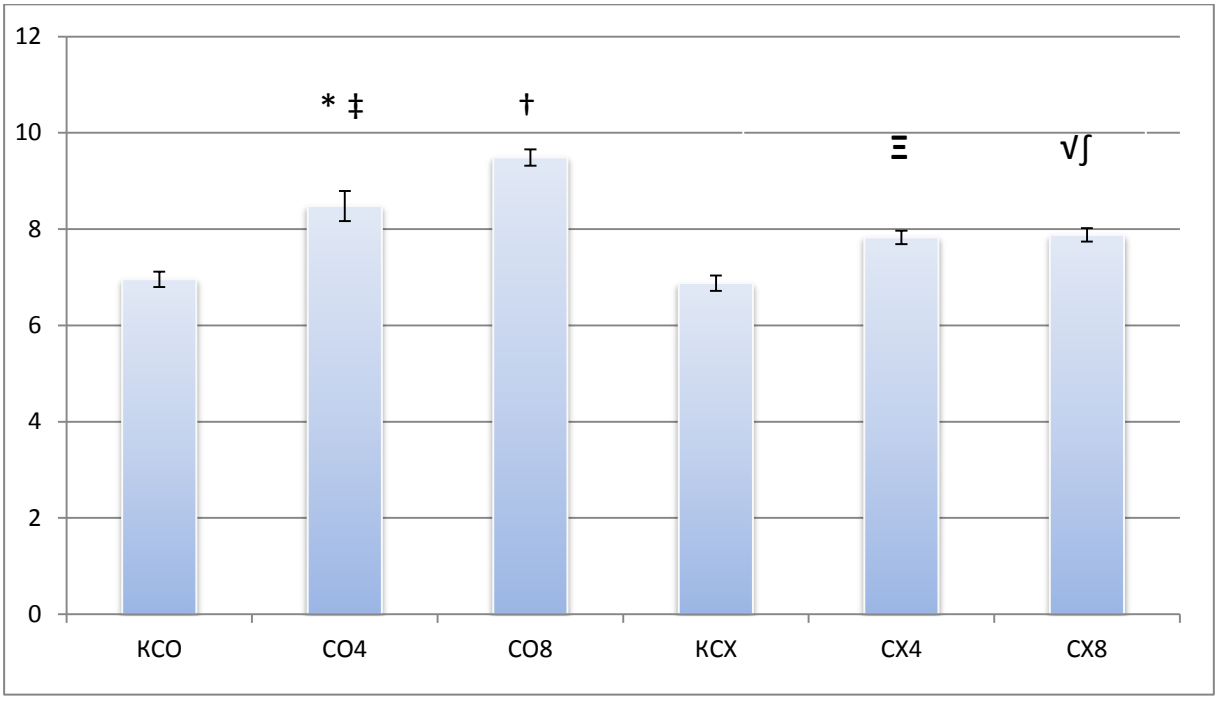


Фиг. 7. Промени в стойностите на хемоглобин (g/l) – млади животни: * -P= 0,002 спрямо КМО; † -P= 0,032 спрямо КМО; ‡ -P= 0,012 спрямо МО4; Ξ – P< 0,0001 спрямо КМХ; √ -P= 0,004 спрямо КМХ; ∫ -P= 0,042 спрямо КМХ; ◊ -P= 0,028 спрямо МО4.

При клинични проучвания на стари мъже (60 – 75 годишна възраст) тестостерон енантатът също води до дозозависимо повишаване нивата на хемоглобина и хематокрита. При сравнително клинично проучване на млади и стари мъже, получаващи дългодействащи агонисти на ГТРХ и тестостерон енантат в покачващи се дози се установява, че ефектът при групата на старите мъже е значително по-изразен.

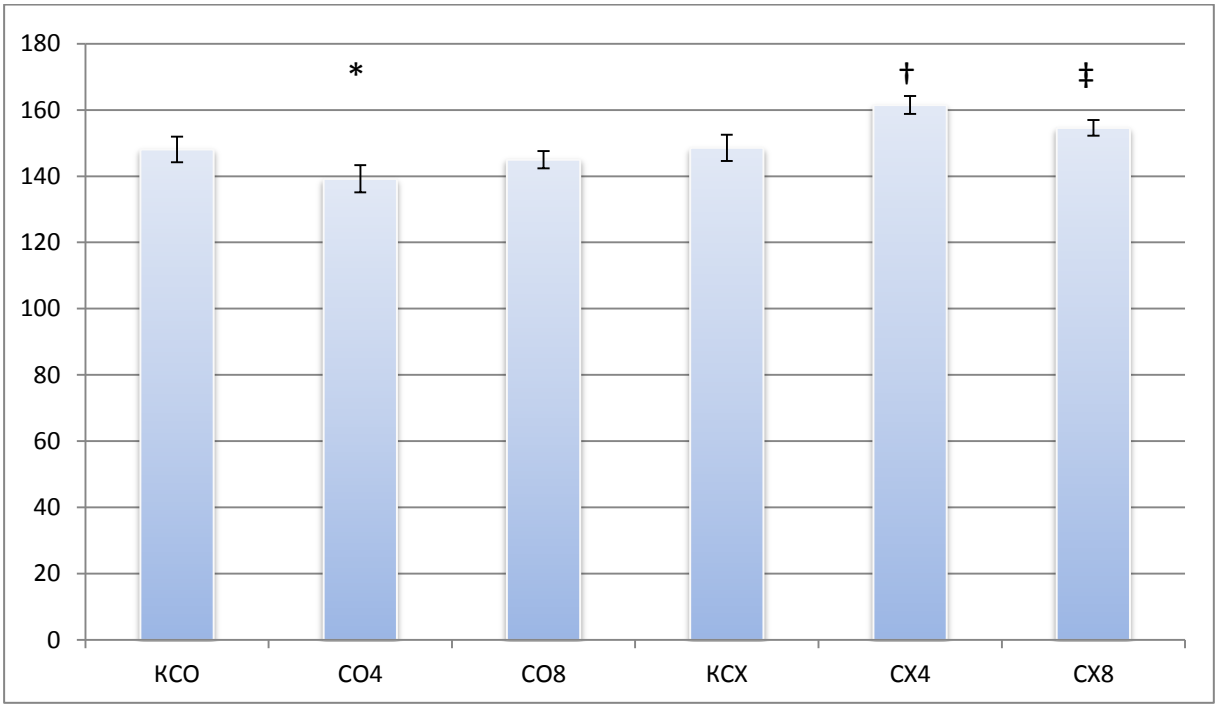
Нашите данни потвърждават резултатите от клиничните проучвания за по-висока честота на еритроцитозата при старите плъхове, тъй като сигнификантно по-високи стойности на еритроцитите при сравнение с контролите се получават както при остро, така и при хронично третиране (Фигура 8). По отношение стойностите на хемоглобина и хематокрита нашите резултати обаче показват сигнификантно по-високи стойности спрямо контролата, само по отношение на хронично третираните животни

(Фигура 9, 10). Механизмът на възрастовозависимите промени на еритропоетичната тъкан към тестостерона не са ясни. Възможно е напредването на възрастта да се асоциира с продукция на еритропоетичен инхибитор, който тестостеронът инактивира. Доза-ефект зависимост по отношение на тестостерон пропионата получаваме само при изследване на броя на еритроцитите, но не и при другите показатели, по което нашите данни се различават от цитираните по-горе клинични резултати за тестостерон енантат.

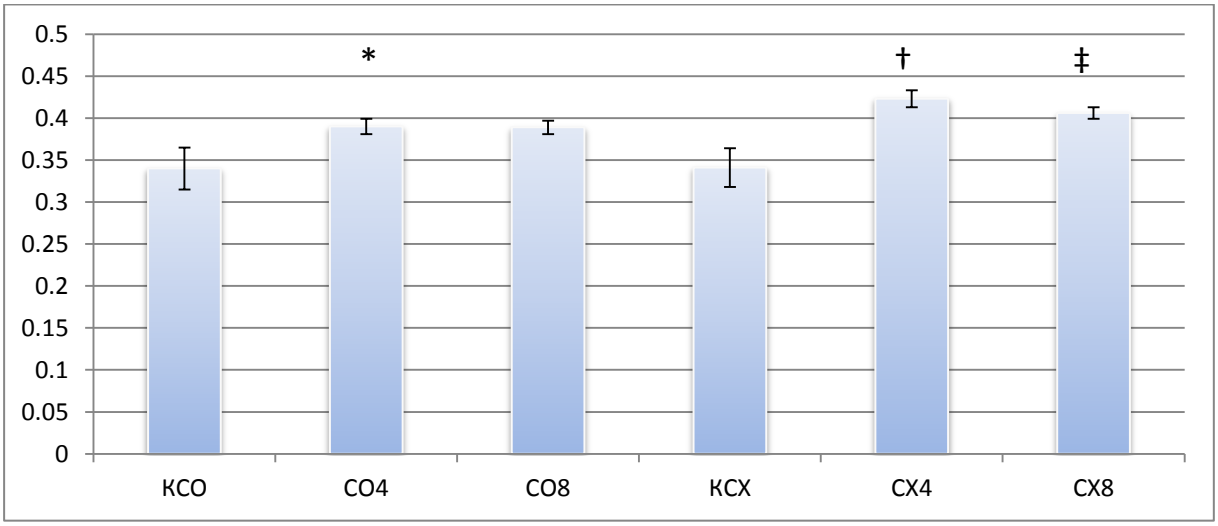


Фиг. 8. Промени в стойностите на еритроцитите (x10^{12}/l) – възрастни животни: * -P< 0,0001 при сравнение КСО; ‡ -P< 0,0001 при сравнениеКСО; ‡ -P= 0,01 при сравнение СО8; Ξ -P< 0,0001 при сравнение КСХ; √ -P< 0,0001 при сравнение КСХ; ∫ -P= 0,001 при сравнение СО4.

Продължителността на терапията оказва влияние върху проследяваните хематологични показаятели. Тези данни съвпадат с резултатите от клинични проучвания за необходимост от продължителното им проследяване в хода на тестостероновото лечение. The Endocrine Society on Androgen Deficiency in Men препоръчва хематокритът да се мониторира 3 месеца след началото на тестостероновата суплементация и след това веднаж годишно.



Фиг. 9. Промени в стойностите на хемоглобин (g/l) – възрастни животни: * -P< 0,0001 спрямо СХ4; † -P= 0,016 спрямо КСХ; ‡ -P= 0,015 спрямо СО8.



Фиг. 10. Промени в стойностите на хематокрит (l/l) – възрастни животни: * -P= 0.038 спрямо СХ4; † -P= 0,007 спрямо КСХ;‡ -P = 0,015 спрямо КСХ.

Andrea D. (2008) и съзвтори установяват, че хематокритът продължава да се покачва и след дванадесетата седмица. При получените от нас данни този факт се потвърждава при хронично третираните 15 седмици млади животни, но при възрастните мъжки плъхове

сигнификантност показа само дозата 4 mg/kg т.м. Тенденция за покачване, но без статистическа достоверност се наблюдава при дозата 8 mg/kg т.м. ТП. Тези факти дават основание да се препоръча по-чест мониторинг на хематокрита при пациенти, лекувани с тестостерон. Това се налага, защото еритроцитозата е най-честата и подценявана нежелана реакция при това лечение. Повишаването на хемоглобина може да бъде и полезно при стареещи мъже с анемичен синдром. Woodman et al. (2005) съобшават, че това състояние е често при хора над 65 години и честотата нараства след 85 годишна възраст, като в една трета от случаите генезата е неизяснена. Наред с това анемията се асоциира с повишен риск от смъртност. Наред с ползите от покачването на хемоглобина епидемиологичните проучвания показват, че високите му нива са асоциирани с повишен риск от сърдечно-съдови заболявания.

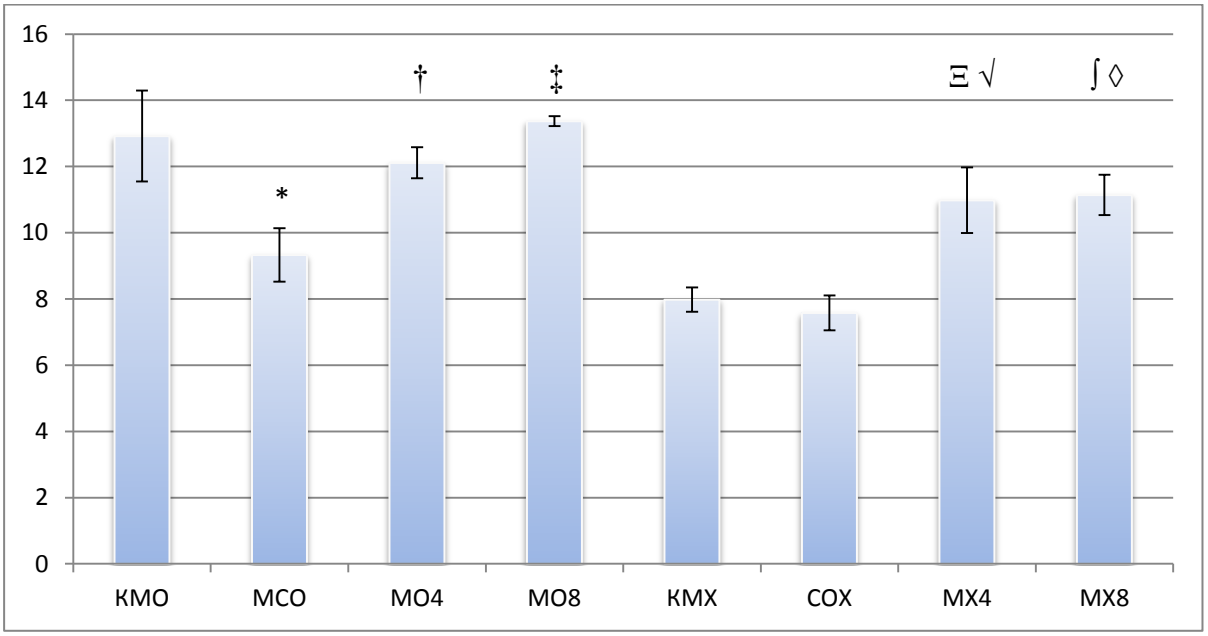
Тестостеронът участва в регулацията не само на еритропоезата, но и на левкопоезата. В достъпната ни литература съществуват множество данни за имунорегулаторнта роля на тестостерона, реализирана чрез въздействие върху Т- и Б-лимфоцитните популации. Тимусът е най-вероятното място на действие на андрогените, тъй като неговия размер е зависим от андрогенния статус. Орхиектомията е свързана с развитието на тимомегалия, която се наблюдава дори при възрастни животни. Сигнификантно уголемяване на тимуса се установява и в условията на андроген-резистентни състояния. Всичко това се съпътства и с увеличаване броя на циркулиращите Т-клетки. Експресията на андрогенни рецептори се доказва, както в тимуса, така и в костния мозък. Те се откриват в лимфоидните и нелимфоидни клетки на тези органи. При опити с трансгенни мишки е установено, че андрогенните рецептори локализирани върху тимусните епителни клетки са от по-съществено значение за андроген-индуцираната инволюция на тимуса. Точният механизъм на действие не е известен, но се предполага, че тестостеронът по рецепторен път акцелерира тимоцитната апоптоза. В костният мозък андрогенните рецептори се откриват също и в стромалните клетки. Кастрацията на C57 BL/6 мишки (андроген-чувствителна клетъчна линия) води до увеличаване на Б-клетъчната субпопулация в слезката и костния мозък, но последващата тестостеронова суплементация води до реверзивен ефект само в костния мозък. Вероятно слезката не е таргет на андрогените.

Андрогенните рецептори се откриват в незрелите клетъчни елементи на тимуса и костния мозък и изчезват преди миграцията им в периферните лимфоидни органи. По това тези рецептори се различават от естрогенните, които се експресират в периферните лимфоидни тъкани и органи.

При клинични проучвания на мъже с хипогонадотропен хипогонадизъм и първичен хипогонадизъм се установява увеличен брой на Т лимфоцити в периферията, като при мъжете над 50 години това увеличение е по-слабо изразено отколкото при по-младите. Възрастта вероятно е съществен фактор в експанзията на Т-клетките при хипогонадни състояния. Заместителната терапия с тестостерон при това клинично наблюдение връща лимфоцитния брой до нормата.

При орхиектомия на възрастни мъжки плъхове се наблюдава повишено ниво на Б-лимфоцити. Предполага се, че този ефект се дължи на понижени нива на естрогените, които не се образуват при ароматизирането на тестостерона. При клинично проучване на приложението на тестостерон ундеканоат се установява, че успоредно с повишаването на тестостероновите нива се понижава общия брой на левкоцитите, Т- и Б лимфоцитите, без промяна в нивата на клетките убийци.

Посочените по-горе данни обясняват стимулиращия ефект на орхиектомията върху левкопоезата и получените сигнификантни разлики между кастрираните и симулативно оперираните животни при 15 дневното наблюдение (Фигура 11). Изненадващо обаче тестостерон пропионатът не понижи, а сигнификантно повиши левкоцитния брой при остро и хронично третираните животни. Вероятно тестостерон пропионатът има разнопосочно влияние върху субпопулациите левкоцити с краен резултат увеличаване на тоталния им брой. Експерименталните данни при плъхове с автоимунен орхит установяват, че тестостеронът инхибира развитието му. Това се свързва с приблизително трикратно увеличаване броя на CD4+CD25+Fox3+ регулаторните Т-клетки. Последните имат инхибиторно действие върху пролиферацията на CD4+CD25-ефекторните клетки. Друго вероятно обяснение за наблюдавания стимулиращ ефект на пропионовата сол за разлика от описания в литературата потискащ ефект на ундеканоата е използваната доза. При цитираното клинично проучване последният е използван в субмаксимална доза (20 мг/кг), което води до серумни нива многократно надвишаващи физиологичните.



Фиг. 11. Промени в стойностите на левкоцити (x10^9/l) – млади животни: * - P= 0,04 спрямо КМО; † -P= 0,008 спрямо МСО; ‡ -P= 0,033 спрямо МСО; Ξ – P= 0,011 спрямо КМХ; √ -P= 0,007 спрямо СОХ; ∫ -P< 0,0001 спрямо КМХ; ◊ -P< 0,0001 спрямо СОХ.

При възрастните плъхове острото и хронично третиране не показва сигнификантни разлики с контролите. Това се потвърждава и от клиничните данни, че възрастта е значим фактор в андроген-зависимото повлияване на Т клетките при хипогонадни състояния. Установява се обратна корелация т. е. при младите хипогонадни индивиди по-често се регистрира висок брой на Т лимфоцити, докато при възрастните броя им е сравним с този при контролите.

Настоящите експериментални резултати показват, че тестостеронът в изследваните дози повишава сигнификантно левкоцитния брой при млади хипогонадни плъхове. Това дава основание да се допусне съществен ефект върху левкопоезата. За разлика от този върху еритроцитите последният не е достатъчно проучен. Точните механизми на действие и субпопулациите, които се повлияват изисква задълбочени, бъдещи изследвания.

Съществуват клинични и молекулярно-биологични данни, че половите хормони и специално андрогените повлияват броя и функциите на тромбоцитите. Има предположения, че андрогените могат да активират коагулационните фактори или тромбоцитната активност и да причинят артериални или венозни тромбози. Това би било проблем при андроген

заместителната терапия. В сферата на хемостазата най-важните повлияни от тестостерона показатели са фибриногена, плазминогенния активаторен инхибитор – 1 (PAI-1) и тромбоцитната агрегация. Има данни, че тестостеронът понижава фибриногена и PAI-1. Експерименталните данни с плъхове сочат, че дихидротестостеронът инхибира H_2O_2 – индуцираната тромбоцитна агрегация. Наред с това тя се повишава при кастрирани и предтретирани с андрогенния антагонист флутамид плъхове. Наблюдават се и редуцирани нива на TxA2 под действието на дихидротестостерона.

В достъпната ни литература съществуват експериментални и клинични данни, че тестостеронът стимулира тромбоцитопоезата. При пациенти с миелодиспластичен синдром андрогените повишават тромбоцитния брой. Отбелязват се различия в ефекта на анаболните препарати и тестостерон енантатът. Последният значимо по-изразено повишава тромбоцитния брой, дори при резистентност към действието на анаболното средство метенолон ацетат. Установено е, че при жени с овариален карцином наблюдаваната тромбоцитоза, която е лош прогностичен белег е андроген медиирана. При мишки орхиектомията понижава тромбоцитния брой, а тестостеронът възстановява тромбоцитопоезата.

В настоящето изследване орхиектомията макар и несигнификантно понижава тромбоцитния брой при острия и хроничен опит. Очакваното от приложението на тестостерон пропионат повишение също е несигнификантно и се наблюдава само при 15 седмично третиране.

Вероятно андрогените медиират ефектите си върху тромбоцитопоезата по рецепторен път. Мегакариоцитите и тромбоцитите експресират иРНК за андрогенни рецептори, която се регулира от тестостерона. За разлика от класическите андрогенни рецептори, които са локализирани в цитоплазмата и трябва да се транспортират до ядрото за да повлияят генната експресия рецепторите върху тромбоцитите не са геномни. Последните са локализирани върху мембраната и водят до повишаване на вътреклетъчните калциеви нива. Тези рецептори водят до по-скорошен ефекторен отговор. Това обяснява наблюдаваното бързо и сигнификантно покачване на тромбоцитния брой само при остро третираните възрастни мъжки плъхове. Тази тромбоцитоза е преходна и не се установи при хронично третираните вероятно поради въвличане на контрарегулаторни механизми.

Ефект на ТЗТ върху тотален холестерол, триглицериди и глюкоза

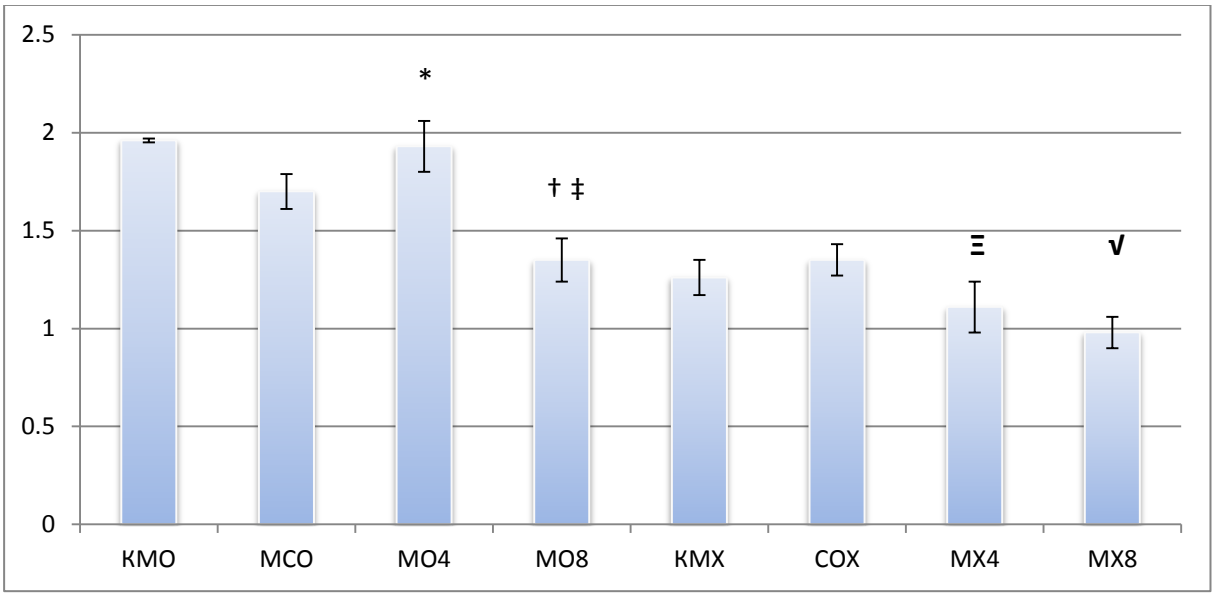
Налице е обратна зависимост между нивата на серумния тестостерон и мастната тъкан при мъжете. Кръстосани и лонгитудинални проучвания показват, че абдоминалното затлъстяване се асоциира с нисък серумен тестостерон. При мъже със затлъстяване увеличените мастни депа водят до повишена активност на ензима ароматаза, който превръща тестостерона в естрадиол. Тестостеронът играе голяма роля в липидния медаболизъм. При нормални серумни нива той инхибира развитието на адипоцитите. Също така тестостеронът стимулира липолизата и редуцира синтеза на свободни мастни киселини. При проучвания върху животни е установено, че тестостероновият дефицит потиска липолизата.

Клиничното проучване „Телеком" при здрави възрастни мъже показва, че серумните триглицетиди, тотален холестерол и аполипопротеин Б са повишени при индивиди с ниски серумни нива на тестостерон.

Има множество клинични проучвания върху пациенти с фармакогенно индуциран хипогонадизъм, които демонстрират, че тестостероновият дефицит е рисков фактор за развитие на метаболитен синдром и диабет тип 2. Braga-Bassaria и съавтори (2006) при изследване на мъже с простатен карцином и андрогенна депривация установява, че метаболитният синдром е по-чест в андроген-депривираната група, в сравнение с групите без антиандрогенна терапия и контролите. Мъжете, получили антиандрогени са с по-висока честота на абдоминално затлъстяване, хипергликемия и нива на триглицериди. При други проучвания увеличен риск от метаболитен синдром се установява при мъже с тестикуларен карцином, лекувани с химио и радиотерапия. Тестостероновата супресия при мъже с простатен карцином води до повишени нива на LDL-C след 3 месечно лечение. Smith и съавтори 2006 г. установяват, че лечението на простатен карцином само за 3 месеца с агонисти на ГТРХ сигнификантно увеличава триглицеридите. Някои автори сочат, че 6 месечното лечение с антиандрогени няма статистически достоверен ефект върху HDL и нивата на ТГ. От друга страна Chen et al. (2005) доказват, че дългосрочната антиандрогенна терапия води до уникален липиден профил-значимо повишаване на ТГ и понижаване на HDL холестерола, като се повлиява само HDL-C3.

Болшинството от кръстосаните клинични проучвания показват, че хипогонадизмът се асоциира с дислипидемия, макар резултатите са противоречиви. Съществуват данни, че локалното приложение на тестостерон води до слабо покачване на HDL холестерола, но няма ефект върху триглицеридите и LDL холестерола при хипогонадни мъже. По-новите студии върху млади хипогонадни мъже с метаболитен синдром или диабет тип 2 доказват, че заместителната терапия с тестостеронов гел понижава тоталния и LDL холестерола.

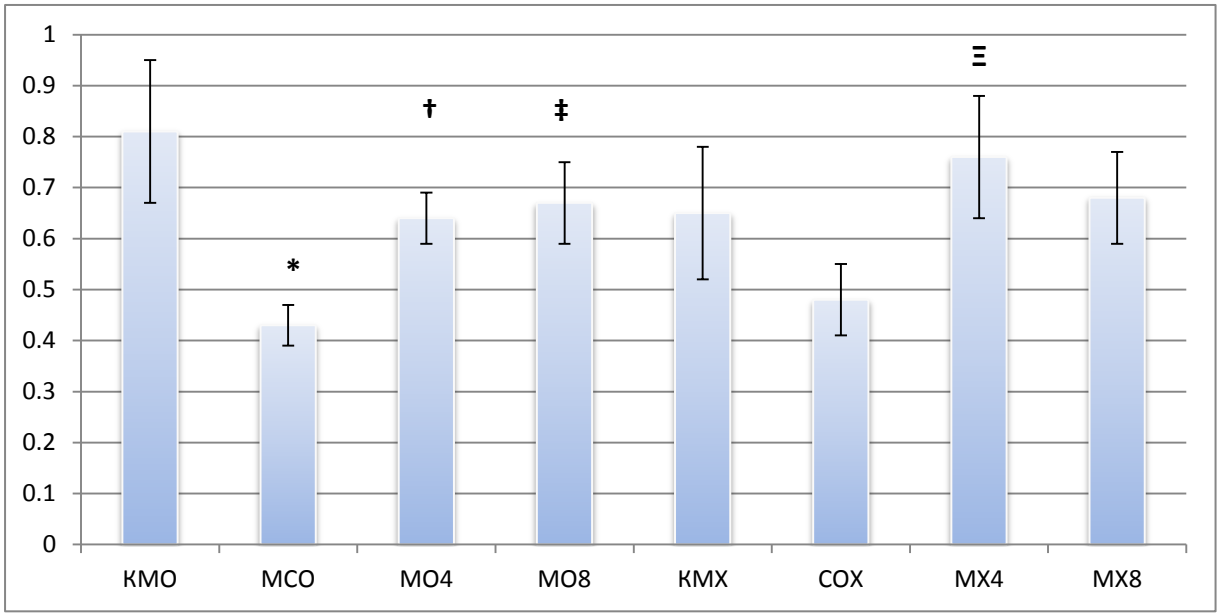
Настоящото експериментално проучване установява, че при орхиектомираните животни андрогенната депривация, макар и несигнификантно повишава серумните нива на холестерола както при остро, така и при хронично проследените групи. Нашите резултати потвърждават посочените по-горе клинични данни, че заместителната терапия с тестостерон пропионат сигнификантно понижава тоталния серумен холестерол. Получените данни демонстрират за първи път, че пропионатната сол на тестостерона при интрамускулно приложение в доза 8 mg/kg сигнификантно редуцира серумните нива на холестерола както при модел на хипогонадизъм, така и при здравите контроли (Фигура 12).



Фиг. 12. Промени в стойностите на тотален холестерол (mmol/l) – млади животни. * -P= 0,004 спрямо МО8; † -P= 0,001 спрямо КМО; ‡ -P= 0,02 спрямо МСО; Ξ – P< 0,0001 спрямо СОХ; √ -P= 0,02 спрямо МО8.

Орхиектомията сигнификантно повиши нивата на триглицеридите при краткотрайното третиране (Фигура 13) подобно на клиничните данни за промяната им при лечение с агонисти на ГТРХ. При хроничната ТЗТ поради по-късия период на наблюдение се установи само несигнификантно повишаване в нивата им.

Yannucci и съавтори (2006) проучват резултата от лечение на хиперлипидемията при пациенти с андрогенна депривация и статини. Тези автори характеризират ефекта от едновременния прием на последните и андрогенни антагонисти. Различните форми на андрогенна депривация включват: 1. ГТРХ-ангонист леупролид ацетат; 2. Комбинация от

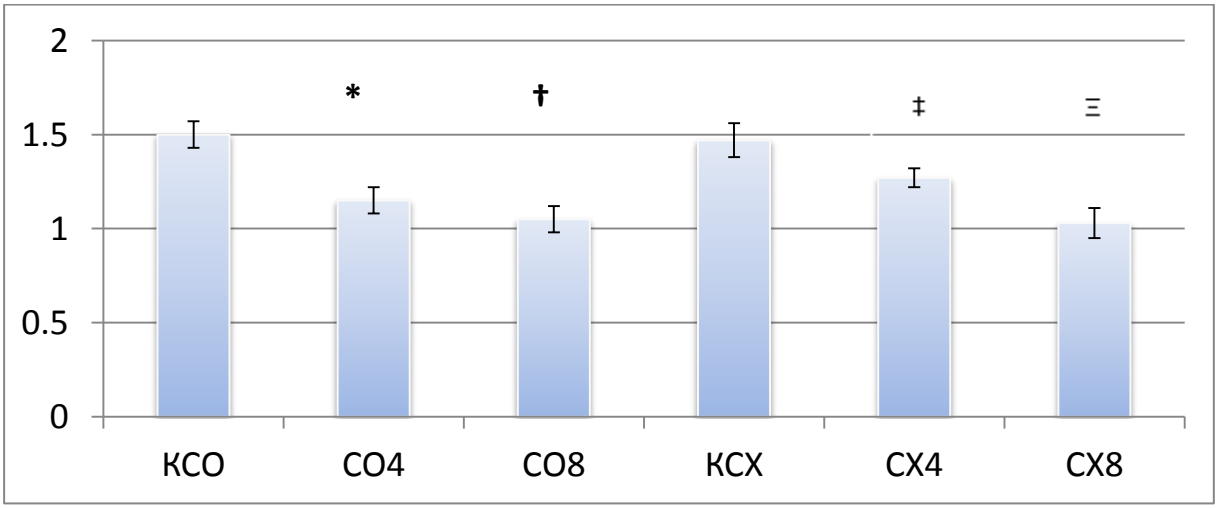


Фиг. 13. Промени в стойностите на ТГ (mmol/l) – млади животни. * -P= 0,015 спрямо КМО; † -P= 0.003 спрямо МСО; ‡ -P= 0,022 спрямо МСО; Ξ – P= 0,6 спрямо СОХ.

леупролид и бикулотамид (5-алфа редуктазен инхибирор); 3. Абареликс (ГТРХ-антагонист). Те установяват, че липидните показатели се покачват по-изразено при групи 1 и 3. Тези резултати сочат, че характера на андрогенната депривация вероятно има ефект върху наблюдаваните показатели в липидния профил. Интересен е фактът, че терапията със статини не подобрява сигнификантно липидните показатели при тези пациенти. Това предполага, че дислипидемията при мъже с андрогенен дефицит не е свързана с промени в регулацията на ХМГ-КоА редуктазата. Други автори също установяват, че пациентите с андрогенен дефицит,

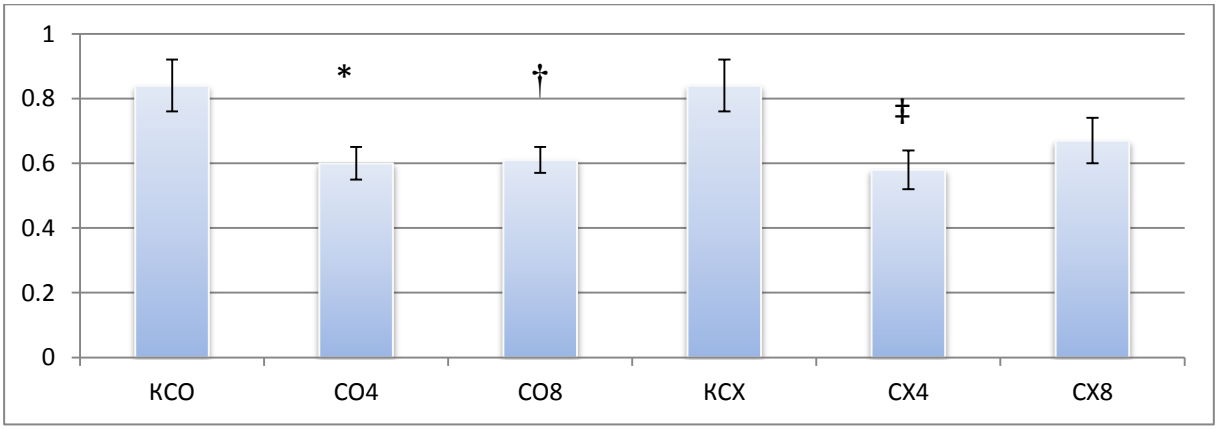
лекувани за простатен карцином имат високи серумни нива на тотален холестерол, LDL и триглицериди. Посочените проучвания предполагат, че фармакогенният андрогенен дефицит повлиява липидния профил неблагоприятно и патофизиологията на това нарушение не може да се корегира при лечение със статини. При нашите данни хирургично предизвиканият чрез орхиектомия андрогенен дефицит потвърждава неблагоприятното си влияние върху липидния профил. Тези резултати трябва да се имат предвид при преценката на ползите и рисковете от изкуствено предизвиканата андрогенна депривация.

Съществуват сравнителни проучваня върху нивата на тоталния холестерол, LDL, HDL и ТГ на възрастни (над 60г.) и млади мъже. Установява се, че 6 месечното лечение с тестостерон води до значително по-изразено редуциране на тоталния холестерол, LDL и ТГ при мъжете над 60 годишна възраст. Получените при настоящото проучване експериментални данни също показват, че ТЗТ при възрастни мъжки плъхове сигнификантно редуцира нивата на холестерола, независимо от дозата и продължителността на третирането (Фигура 14). За сравнение при орхиектомираните плъхове тази статистическа достоверност се установи само при по-високата изследвана доза. По отношение нивата на ТГ ТЗТ доведе до статистически значима редукция само при краткосрочно третираните възрастни мъжки плъхове (Фигура 15).



Фиг. 14. Промени в стойностите на тотален холестерол (mmol/l) – възрастни животни. * P= 0,002 спрямо КСО; † -P= 0,001 спрямо КСО; ‡ -P= 0.032 спрямо СХ8; Ξ – P= 0,005 спрямо КСХ.

Получените данни за редукция в нивата на тоталния холестерол и ТГ предполагат участието на тестостерона в метаболизма, акумулацията и разпределението на мастната тъкан. Вече е известно, че в мастната тъкан съществуват естрогенни, прогестеронови и андрогенни рецептори – пряко действие на тестостерона върху мастната обмяна. Механизмите, по които тестостеронът осъществява ефектите си върху липидния метаболизъм са свързани с редукция на адипозната мастна тъкан в абдоминалната област. Тестостеронът инхибира обратното поемане на триглицеридите и липопротеинлипазната активност по рецепторен механизъм. Посочените автори изследват обратното поемане на ТГ и липопротеинлипазната активност преди и 9 месеца след трансдермално приложение на тестостерон. Установява се, че тестостеронът сигнификантно редуцира тези процеси. По-късно изследване на същите автори установява, че най-значимият ефект на тестостерона е върху редуцирането на обратното поемане на ТГ в оментума и ретроперитонеалната мастна тъкан. Получените от нас сигнификантни промени в стойностите на тоталния холестерол при третираните животни вероятно е свързано с директен ефект върху рецептора. Тестостеронът има геномен механизъм на действие, което предполага бавен и продължителен ефект. Известно е, че дефицитът му се свързва с редуцирани инсулинови нива и резистентност при мъже със затлъстяване. Сигнификантните промени в нивото на тоталния холестерол при третираните животни може да се обясни и с индиректното влияние на тестостерона върху липидната обмяна, подобрявайки показателите на метаболитния синдром.



Фиг.15. Промени в стойностите на ТГ (mmol/l)– възрастни животни.
* -P= 0,035 спрямо КСО; † -P= 0,031 спрямо КСО; ‡ -P= 0,024 спрямо КСХ.

Настоящото проучване показва, че регулярното прилагане на интрамускулен тестостерон пропионат в доза 8 мг/кг трайно понижава нивото на серумния холестерол при орхиектомирани и възрастни мъжки плъхове. Въпреки, че този дълготраен ефект на тестостерона е извънредно важен за болни с неблагоприятен липиден профил нови клинични изследвания установяват, че андрогенна терапия съчетана с модификация в начина на живот имат синергестичен ефект - повишаване нивата на HDL и редуциране тези на ТГ.

Множество проучвания предполагат, че мъжете с ниски серумни нива на тестостерон имат по-висок риск от Т2ЗД. Ниските му нива дори могат да се използват за предикция на началото на заболяването. Ding et al. (2006) при системен обзор на 43 студии, включващи 6427 мъже показва, че високите плазмени нива на тестостерон се асоциират с по-нисък риск от Т2ЗД и обратно. Други автори сочат, че хипогонадизмът и Т2ЗД често се диагностицират заедно.

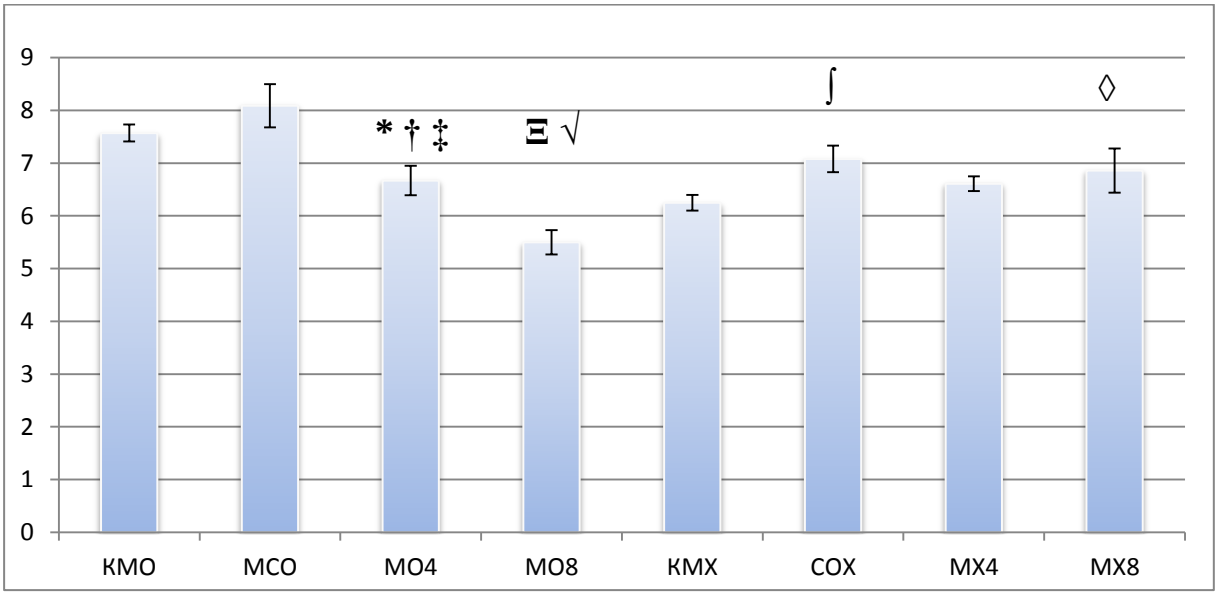
Съществува взаимна зависимост между андроген депривираща терапия и развитието на Т2ЗД. Lage et al. (2006) установяват повишен относителен риск от поява на Т2ЗД при мъже, получаващи антиандрогени в рамките на 1 година от началото на терапията. Тази тенденция се запазва дори и при корегиране на останалите рискови фактори. При мъже диабетици с карцином на простатата и андрогенна депривация инсулиновите нужди се повишават прогресивно, което предполага негативното й влияние върху инсулиновата резистентност и гликемичния контрол. Внезапно спиране на андрогенната терапия за 2 седмици при млади здрави мъже с идиопатичен хипогонадотропен хипогонадизъм редуцира инсулиновата чувствителност. Предполага се, че е възможно и директно повлияване от тестостерона на въглехидратната хомеостаза и липса на връзка със затлъстяването. Фактите сочат, че дълготрайната антиандрогенна терапия води до неблагоприятен хормонален и метаболитен профил, включително инсулинова резистентност и хипергликемия. Този риск е независим от възрастта и ИТМ. Други автори смятат, че андрогенния дефицит е последсвие, а не причина за неблагоприятния метаболитен статус.

В настоящото експериментално проучване орхиектомията не промени съществено серумните нива на глюкозата при острия и хроничен

опит. Тези данни подкрепят по-скоро последното становище, че андрогенният дефицит сам по себе си не е причина за хипергликемия.

Тестостероновата терапия при хипогонадни мъже редуцира хиперинсулинемията и инсулиновата резистентност. Увеличената инсулинова чувствителност корелира негативно и сигнификантно с базалните нива на тестостерона при тези пациенти. Други автори също установяват, че мъже с Т2ЗД, получаващи тестостероново лечение в продължение на 3 месеца имат понижено ниво на глюкоза на гладно и след нахранване, както и по-ниски стойности на HbA1c, сравнени с базалните нива. Kapoor и съавтори (2006) сочат, че ТЗТ при пациенти със Т2ЗД редуцира инсулиновата доза средно със 7 единици. Това вероятно е резултат от подобрена инсулинова чувствителност и редуцирани мастни депа, вследствие на дълготрайното приложение на тестостерон. Наред с подобрената инсулинова чувствирелност се предполага и директен ефект на тестостерона върхи бета клетките на панкреаса. Това се потвърждава от факта, че при орхиектомирани животни тестостеронът обръща процеса на апоптозна увреда на тези клетки, индуцирано от цитостатика streptozotocin.

Получените резултати при млади орхиектомирани плъхове показват сигнификантно редуциране на глюкозните нива при остро третираните животни, при сравнение с кастрираните и здравите контроли (Фигура 16). Използваните животни не са с модел на инсулинонезависим диабет и инсулинова резистентност. Това предполага директно влияние на тестостерона върху панкреаса или съществуващи взаимодеиствия между хипоталамо-хипофизно-гонадната ос и инсулиновите нива, които не са напълно изяснени. Pitteloud и съавтори (2005), изследват ефекта на потискане на ендогенните репродуктивни хормони, последвано от секвенциална стимулация на хипофизата и тестисите, съответно с ГТРХ и ЧХГ. ЧХГ стимулацията повишава тестостероновите нива, което корелира позитивно с инсулиновата чувствителност. Увеличаващата се инсулинова резистентност е асоциирана с намалена секреция на тестостерон от Лайдиговите клетки.



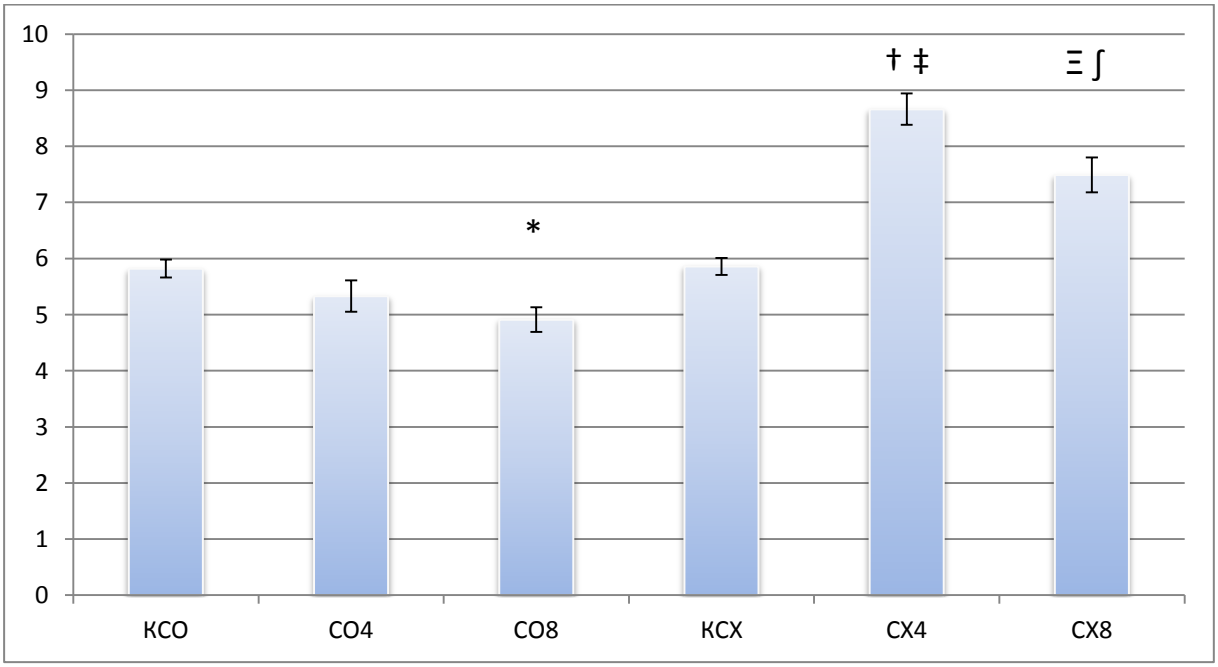
Фиг. 16. Промени в стойностите на глюкоза в серума (mmol/l) – млади животни. * -P= 0,014 спрямо КМО; † -P= 0,012 спрямо МСО; ‡ -P= 0,005 спрямо МО8; Ξ – P< 0,0001 спрямо КМО; √ -P< 0,0001 спрямо МСО; ∫ -P= 0,013 спрямо КМХ; ◊ -P= 0,013 спрямо МО8.

При хронично третираните орхиектомирани животни не се установиха сигнификантни разлики с контролните групи. Heufelder и съавтори (2009) при проучване върху мъже с новодиагностициран Т2ЗД и субнормални плазмени нива на тестостерона също описват тенденция към понижаване на глюкозата в третираната група без сигнификантна разлика с контролата. Независимо от това мъжете лекувани с тестостерон в допълнение към диетата и физическата активност достигат таргетните стойности на гликиран хемоглобин. Това показава, че независимо от липсата на сигнификантни промени в стойностите на самата глюкоза тестостероновата терапия постига метаболитен контрол над заболяването. Необходимо е при бъдещи проучвания проследяване стойностите и на гликирания хемоглобин и плазмен инсулин.

При възрастните мъжки плъхове тестостерон пропионатът сигнификантно понижи нивото на глюкозата при 15 дневно третиране (Фигура 17). Изненадващо хроничното приложение доведе до по-високи глюкозни нива в сравнение с контролите. Възможно обяснение на наблюдавания факт е, че понижаването на глюкозните нива изисква да се постигнат високи нормални стойности на тоталния тестостерон.

Интрамускулното приложение на тестостерон пропионат води до циркулиращи тестостеронови нива с пик за разлика от приложението му под формата на трансдермален гел.

При хроничното приложение получените стойности на тоталния тестостерон са по-високи, отколкото при острото, но при последното вероятно пиковите начални стойности са били по-големи. Наред с това използваните експериментални модели не възпроизвеждат захарен диабет и продължителността на опитната постановка е значително по-кратка от тази на клиничните проучвания. Съществуват данни при животни, че андроген заместителната терапия увеличава инсулиновата чувствителност, чрез стимулиране утилизацията на глюкоза в мускулите. Наред с това е установено, че андрогените стимулират плурипотентните стволови клетки към диференциация в миоцити, а не в адипоцити. Процесът е по-малко вероятно да протече при възрастните мъжки плъхове отколкото при младите. Това може да бъде възможното обяснение за разликата в ефекта на тестостерона върху нивото на глюкозата при хронично третираните млади и стари животни.



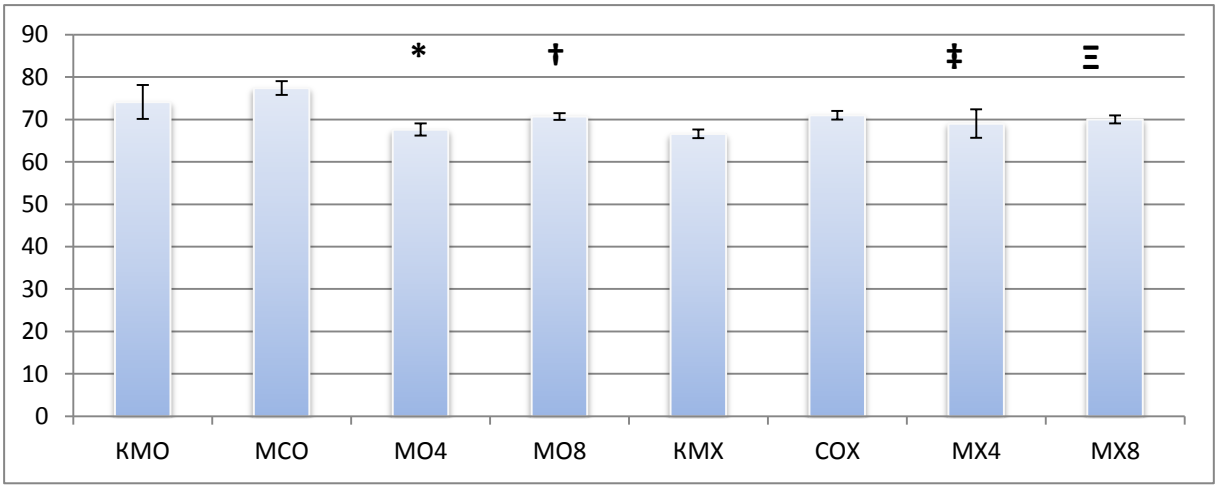
Фиг. 17. Промени в стойностите на глюкоза в серума (mmol/l) - възрастни животни: * -P= 0,004 спрямо КСО; † -P< 0,0001 спрямо КСХ; ‡ -P< 0,0001 спрямо СО8; Ξ -P< 0,0001 спрямо КСХ; √ -P< 0,0001 спрямо СО4.

Ефект на ТЗТ върху серумните протеини

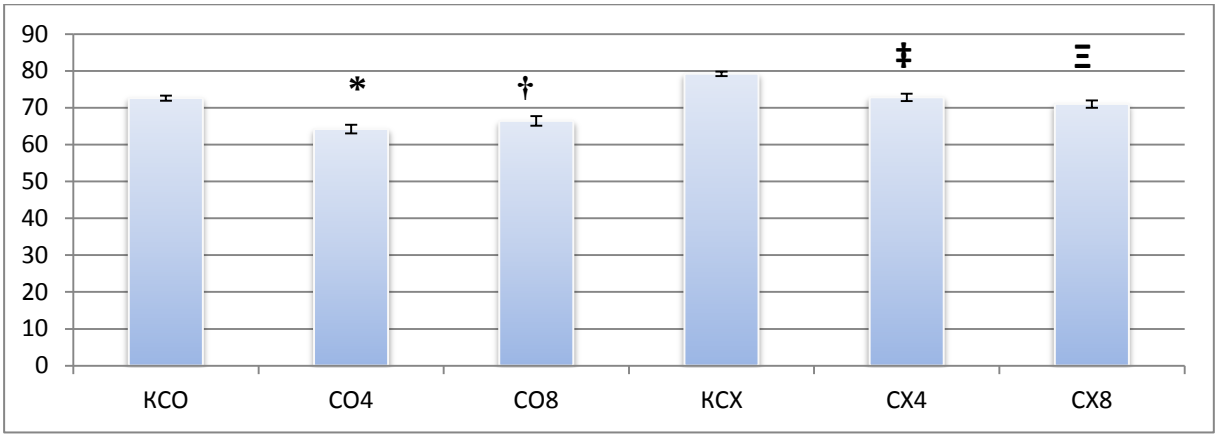
Множество проучвания, използващи различни експериментални дизайни демонстрират, че андрогените имат мощен стимулиращ ефект върху протеиновата синтеза. При изследване върху здрави мъже е установено, че тестостеронът повишава мускулната маса и мускулния протеинов синтез. При момчета в предпубертетна възраст той действа общо стимулиращо върху образуването на протеини. При хипогонадни мъже ТЗТ повишава телесното тегло, размерът и силата на мускулите успоредно с нарастването на плазмените нива на тестостерона. При здрави стари мъже (67 ± 2 години) парентералното приложение на тестостерон за 4 седмици води до серумни концентрации подобни на тези при по-младите мъже. Едновременно с това се повишават и протеиновия синтз и мускулна сила. При супресия на продукцията на тестостерон с аналог на ГТРХ в продължение на 3 седмици се установява, че успоредно с понижаване концентрациите на тестостерона се намаляват и показателите за общ синтез на протеини. В достъпната ни литература липсват данни как анаболното действие на тестостерона се отразява върху серумното ниво на общия протеин и албумин, като едни от най-често използваните и достъпни клиниколабораторни показатели. Орхиектомията не промени съществено нивото на тоталните серумни протеини при 15 дневното наблюдение. При хроничния опит кастрираните животни показаха сигнификантно по-ниски стойности на серумните протеини (Фигура 18). ТЗТ както при кастрирание, така и при възрастните мъжки плъхове в острия опит понижи нивото на серумните протеини (Фигура 19). Вероятно обяснение на този факт е стимулиране на мускулния протеинов синтез за сметка на протеин-синтетичните процеси в черния дроб. При хронично третираните животни не регистрирахме разлики в нивото на тоталния протеин. Редица автори също описват липса на ефект от приложението на тестостерон пропионат върху нивото на тоталните серумни протеини, независимо от използването на многократно по-висока доза.

При орхиектомираните плъхове нивото на албумина се увеличи, в сравнение със симулативно оперираните, особено значимо при острия опит. Вероятно това се дължи на факта, че албумин свързания тестостерон за разлика от свързания със СПХГ е биологично активен. Възможно е компенсаторно повишаване на албумините за да се запази биологичната активност на ниските тестостеронови нива. При хронично третираните

млади орхиектомирани и третираните възрастни мъжки плъхове тестостерон пропионатът повиши стойностите на албумина, но в рамките на референтните стойности.



Фиг. 18. Промени в стойностите на тотален протеин-(g/l) млади животни: * -P< 0,0001 спрямо МСО; † -P= 0,001 спрямо МСО; ‡ -P= 0,008 спрямо КМХ; Ξ – P= 0,022 спрямо КМХ.



Фиг. 19. Промени в стойностите на тотален протеин (g/l) - възрастни животни: * -P< 0,0001 спрямо КСО; † -P= 0,001 спрямо КСО; ‡ -P< 0,0001 спрямо СО4; Ξ – P= 0,012 спрямо СО8.

Ефект на ТЗТ върху нивата на серумен калций

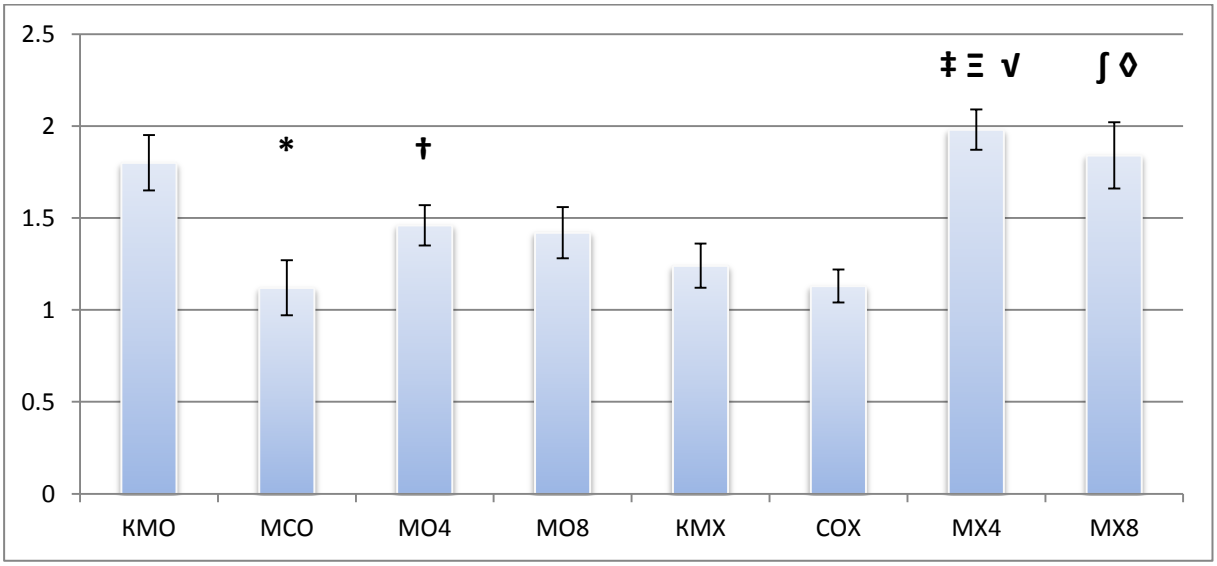
Около 1/3 от всички остеопоротични фрактури са при мъжете, като след 60 години рискът нараства. Смъртността от фрактури на шийката на бедрената кост и гръбначния стълб е по-висока. Хипогонадизмът е причина за развитието на вторична остеопороза при мъжете. Проучвания

установяват, че дефицит на тестостерон се открива при 50 – 66% от възрастните индивиди с бедрени фрактури и 20 % от мъжете с гръбначни фрактури. Андроген-депривационната терапия при пациентите с простатен карцином също се асоциира с увеличен фрактурен риск. ТЗТ повишава КМП. През последните години се обръща внимание на дефицитът на витамин Д при развитие на остеопороза. Позитивна взаимовръзка е установена между серумните нива на 25-хидрокси Д3 и тестостерона при мъже над 40 години със среден ИТМ над 25 и съпътстващи метаболитен синдром или диабет. Обратно при млади здрави мъже не се открива връзка между нивата на витамин Д и тестостерона. Клинични проучвания показват, че както серумните нива на 25-хидрокси Д3, така и тези на тестостерона намаляват с възрастта. Тези възрастовообусловени промени вероятно са от клинично значение за увеличения риск от фрактури при възрастните мъже. Съществува взаимодействие между андрогените и витамин Д. Възможно е той да стимулира андрогенния синтез, както и обратното. От друга страна тестостеронът сам по себе си стимулира калциевата абсорбция при проучване върху момчета в предпубертетна възраст. При експерементални проучвания върху мишки андрогените усилват калциевата екскреция, като инхибират експресията на калциевия транспортен протеин в бъбрека.

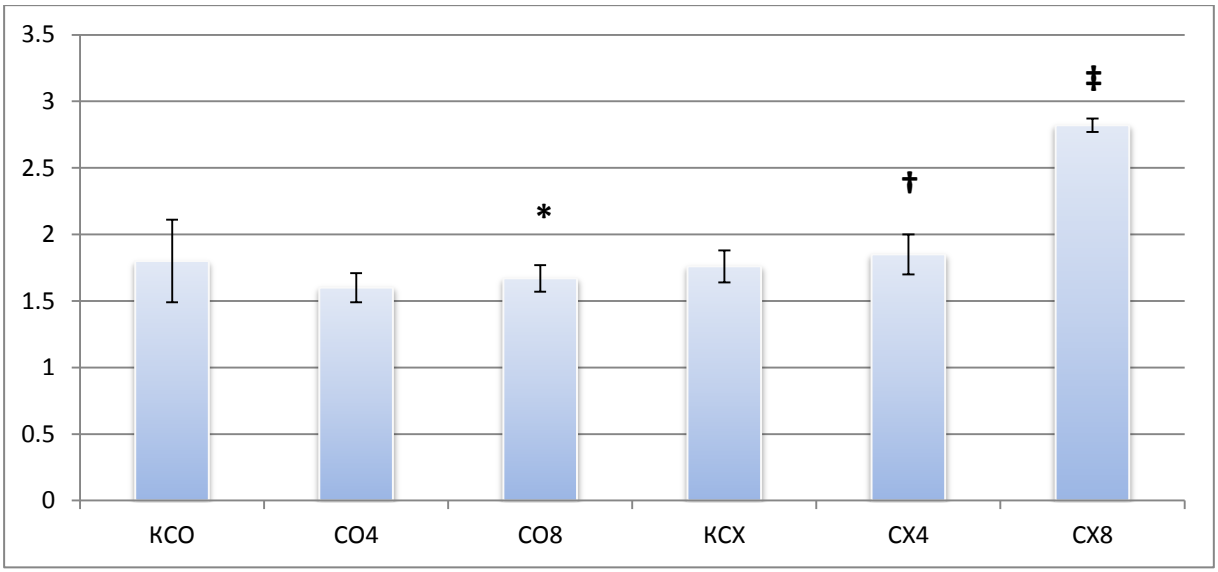
Клинични проучвания при мъже, сравняващи естрогените и тестостерона показват, че естрогените играят по-важна роля в костната хомеостаза. Нивото на последните също се понижава с възрастта, вероятно поради намаления тестостерон, които се ароматизира до естрогени. Не се установява промяна в ароматазната активност със стареенето. В настоящото проучване орхиектомията води до сигнификантно покачване на серумния калций при острия опит спрямо симулативно оперираните (Фигура 20). Това вероятно се дължи на промените в нивата на естрогените.

При хронично третираните орхиектомирани и стари плъхове тестостерон заместителната терапия сигнификантно повиши стойностите на серумния калций (Фигура 21). Механизмът на този ефект може да се обясни с цитираните по-горе данни за влиянието н а тестостерона върху витамин Д и калциевата резорбция.

Независимо, че серумният калций не е лабораторен показател за определяне риска от остеопороза, негови препарати намират приложение при лечението й.



Фиг. 20. Промени в стойностите на калций в серума (mmol/l) – млади животни: * -P= 0,005 спрямо КМО; † -P= 0,013 спрямо МСО; ‡ -P< 0,0001 спрямо КМХ; Ξ -P< 0,0001 спрямо СОХ; √ -P= 0,003 спрямо СОХ; ∫ -P= 0,014 спрямо КМХ; ◊ -P= 0,003 спрямо СОХ.



Фиг. 21. Промени в стойностите на калций в серума (mmol/l) – възрастни животни: * -P< 0,0001 спрямо СХ8; † -P= 0,012 спрямо СХ8; ‡ -P= 0,002 спрямо КСХ.

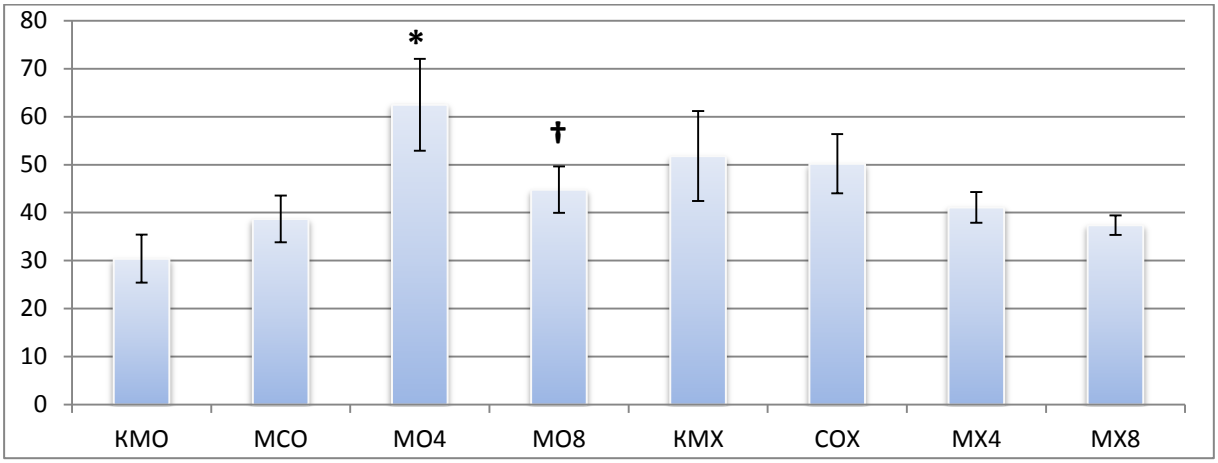
Тригодишно двойно сляпо рандомизирано проучване върху 176 мъже показа, че терапия с калций и витамин Д сигнификантно повишава костната плътност на феморалната шийка и тоталната КМП. Практическата стойност на нашите резултати се състои в необходимостта

от проследяване на калциевите нива при мъже, получаващи препарати за лечение на остеопорозата в допълнение към ТЗТ.

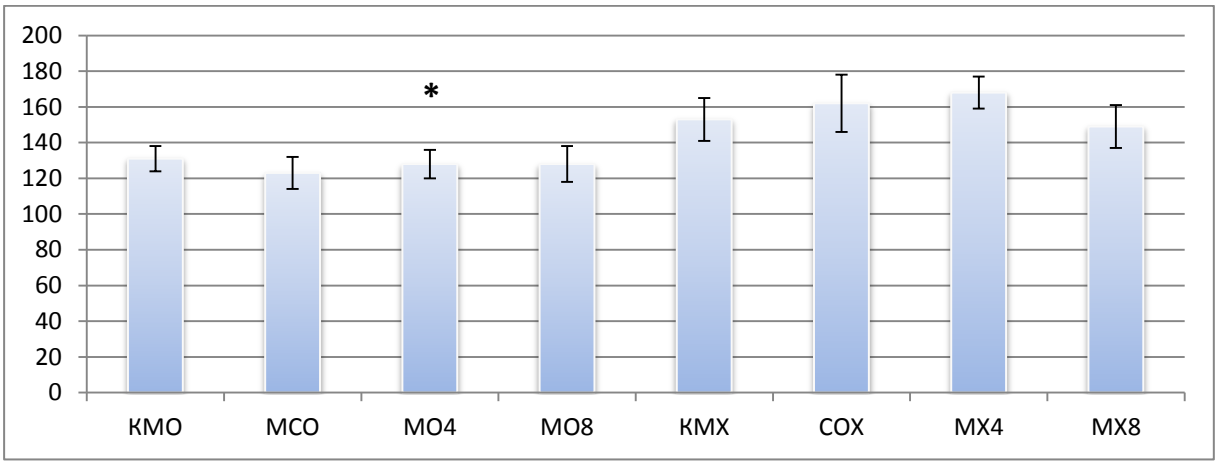
Ефект на ТЗТ върху активността на хепатални ензими

Експерименталните и клинични данни за хепатотоксичност при ТЗТ са противоречиви. Андрогенните анаболни стероиди са синтетични деривати на тестостерона и имат сходство с неговата молекула. Краткосрочната и дългосрочна терапия с тях води до нежелани реакции в редица органи, но токсичността им върху черния дроб е едно от най-сериозните усложнения. Петседмичната терапия с анаболния стероид нандролон деканоат води до повишаване стойностите на трансаминазите и алкалната фосфатаза като израз на хепатоцитолиза и холестаза. В близкото минало в терапията на старческия хипогонадизъм са използвани 17-алфа алкилирани деривати на тестостерона (Methyltestosterone). Клиничният опит с тях е показал, че често се развива холестаза с парадоксално ниски нива на алкалната фосфатаза. Наред с това пероралното им приложение е свързано с риск от тромбоза на чернодробните вени и хепатални тумори. С подобрен профил на безопасност са трансдермалните терапевтични системи, доставящи тестостерон, както и ундеканоатната му сол за инжекционно и орално приложение. Приложението на тестостерон ундеканоат при мъже с ниски серумни нива на тестостерон и съпътстващ метаболитен синдром не води до увеличаване на трансаминазната активност. Напротив, дори при чернодробна стеатоза, индуцирана от затлъстяване посочените показатели се подобряват. В настоящото експериментално проучване преходно повишаване стойностите на АлАТ се установи само при остро третираните орхиектомирани животни (Фигура 22). При останалите групи не се регистрира значима промяна.

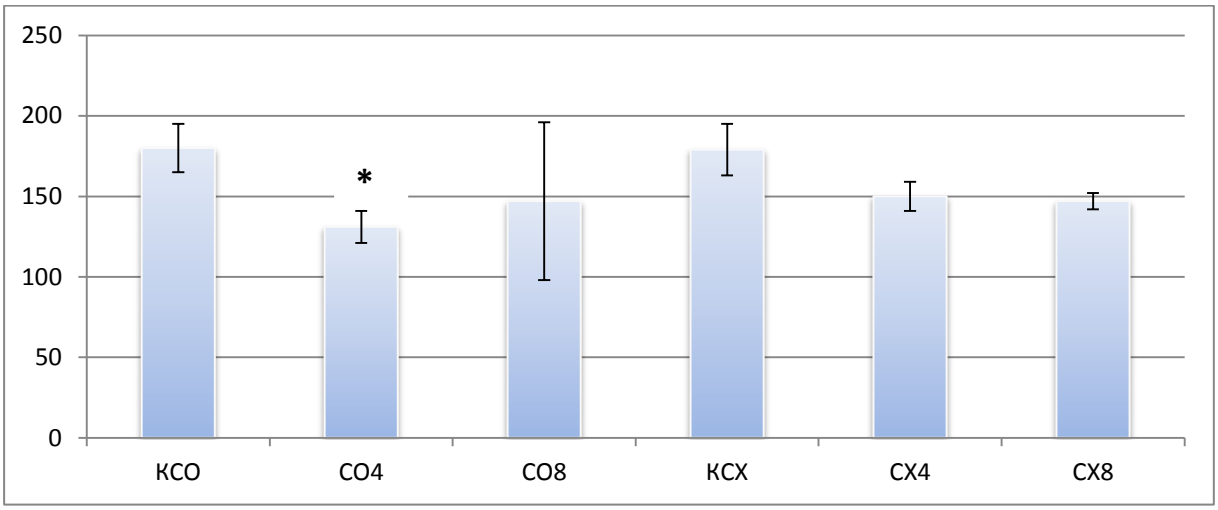
Не се установиха промени в стойностите на АсАТ. Тези резултати показват, че пропионовата сол на тестостерона има сходна безопасност с ундеканоата и не променя трансаминазната активност при продължително третиране (Фигура 23). Напротив-възрастоеобусловените промени в стойностите на АсАТ в посока повишаване статистически значимо се понижиха при възрастните мъжки плъхове, третирани 15 дни с тестостерон пропионат в доза 4 мг/ кг (Фигура 24).



Фиг. 22. Промени в стойностите на АлАТ (IU/l) – млади животни: * -P= 0,031 спрямо КМО; † -P= 0,009 спрямо КМО.

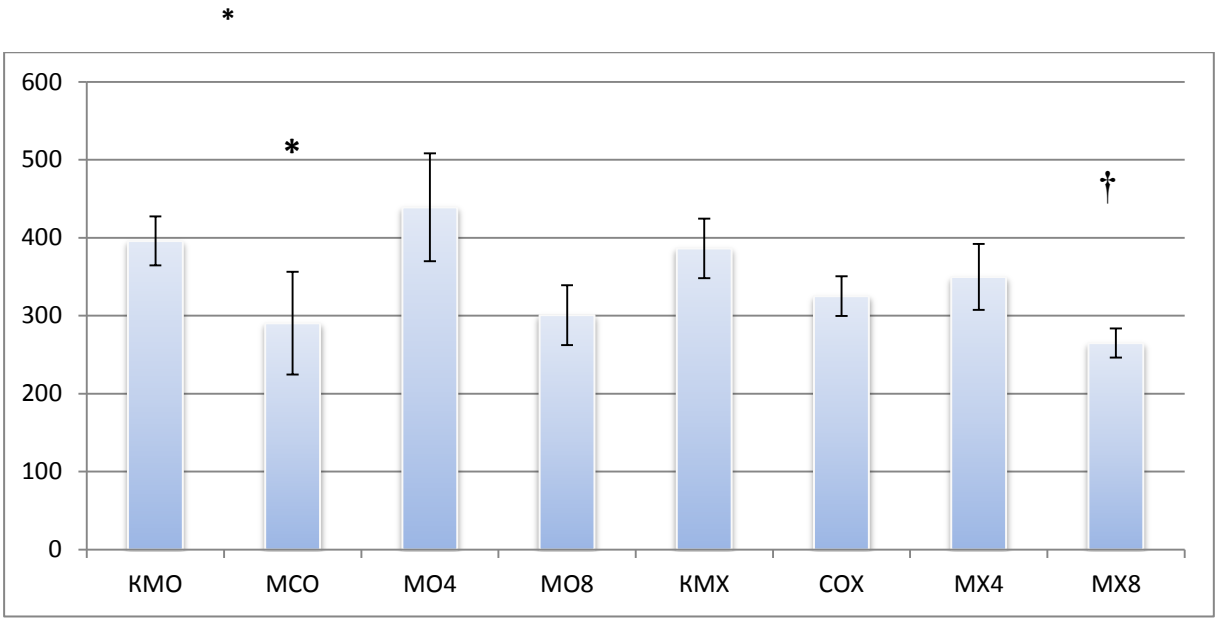


Фиг. 23. Промени в стойностите на АсАТ (IU/l) – млади животни: * -P= 0,051 спрямо МХ4.

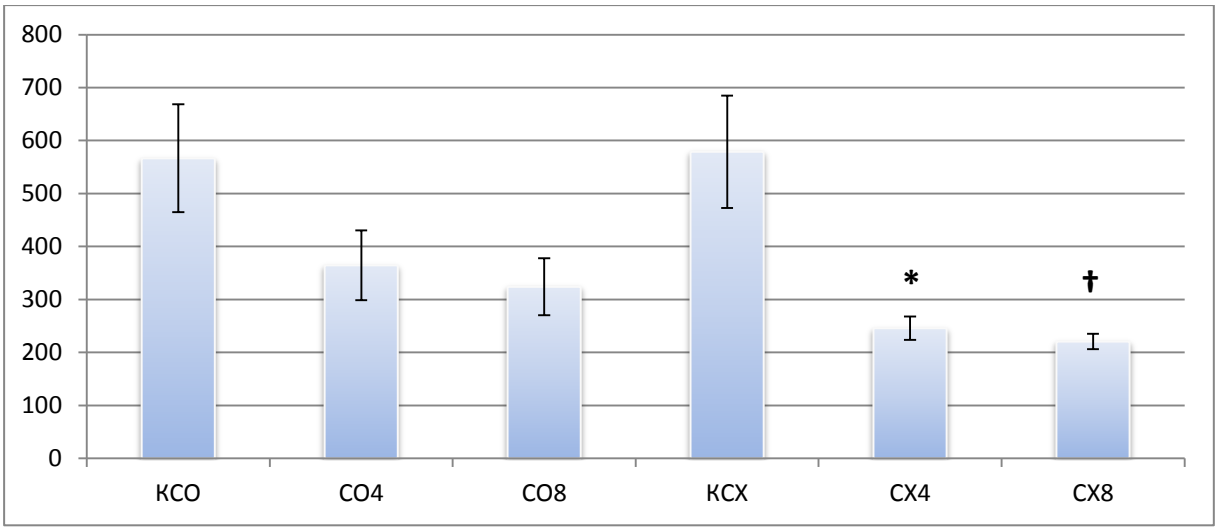


Фиг. 24. Промени в стойностите на АсАТ (IU/l) – възрастни животни: * -P= 0,015 спрямо КСО.

По отношение стойностите на алкалната фосфатаза се установи, че при хронично третираните възрастни мъжки плъхове в двете използвани дози и хронично третираните орхиектомирани животни с доза 8 mg/kg стойностите й се понижават (Фигура 25, 26). Този резултат потвърждава установеното от Borhan-Manesh et al. (1989) при хронично третиране със 17 алкилирани деривати на тестостерона.

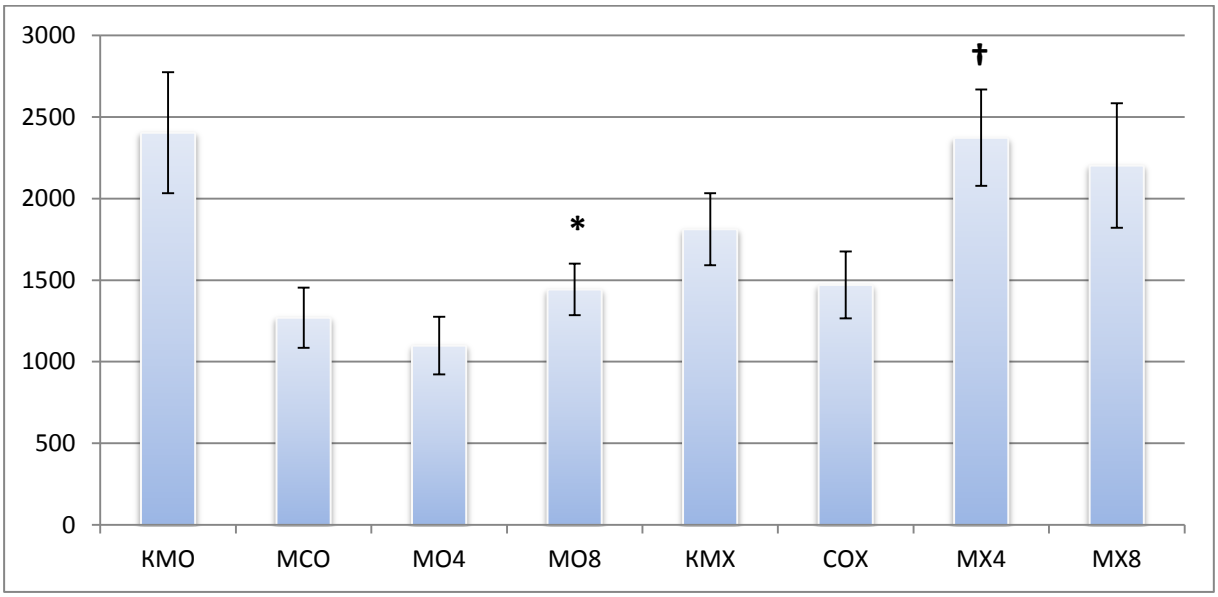


Фиг. 25. Промени в стойностите на АФ (IU/l) – млади животни: * -P= 0,016 спрямо КМО; † -P= 0,034 спрямо КМХ.

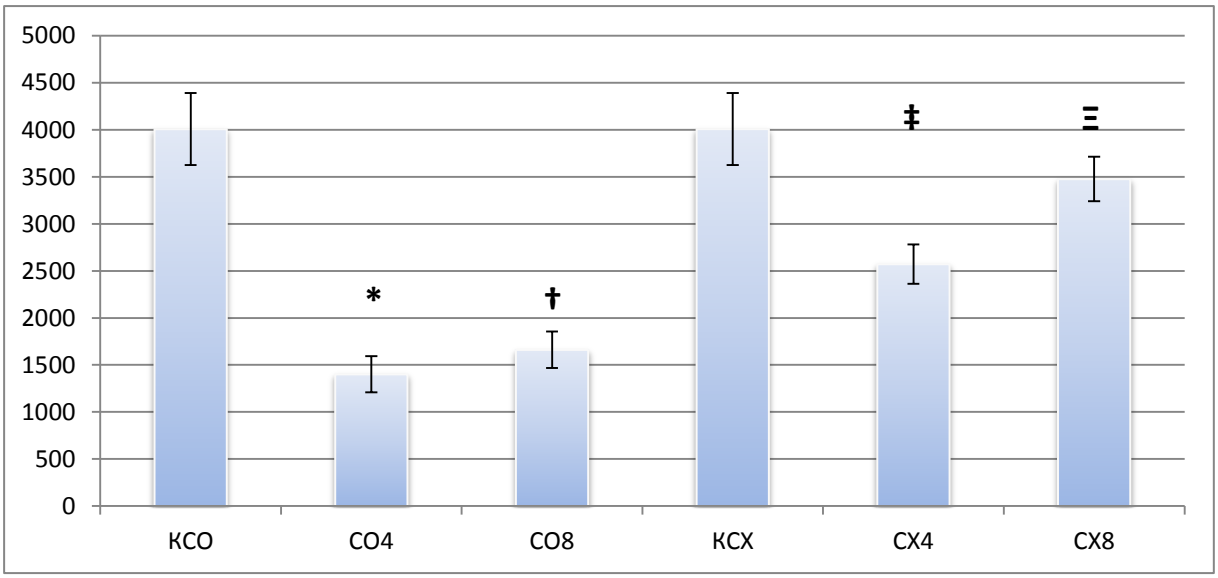


Фиг. 26. Промени в стойностите на АФ (IU/l) – възрастни животни:* -P= 0,001 спрямо КСХ; † -P< 0,0001 спрямо КСХ.

В настоящото проучване установихме, че орхиектомията преходно повишава стойностите на ЛДХ (при 15 дневно третиране), които се понижиха след приложението на тестостерон пропионат. За пръв път се установи възрастовозависимо повишение в стойностите на ЛДХ, които се нормализираха от заместителната терапия с тестостерон пропионат (Фигура 27, 28).



Фиг. 27. Промени в стойностите на ЛДХ (IU/l) – млади животни. * -P= 0,028 спрямо КМО; † -P= 0,005 спрямо МО4.



Фиг. 28. Промени в стойностите на ЛДХ (IU/l) – възрастни животни: * -P < 0,0001 спрямо КСО;† -P= 0,001 спрямо КСО; ‡ -P= 0,013 спрямо КСХ; Ξ - P< 0,0001 спрямо СО8.

Ефект на ТЗТ върху нивата на простатно-специфичен антиген

ПСА е серумен гликопротеин, продуциран от нормалната простата. Той се използва като туморен маркер, защото повишените му нива директно корелират с риска от простатен карцином. Стойност над 4 нанограма/ мл е индикация за простатна биопсия. По-нови проучвания показват, че е налице риск от карцином и при стойности между 2,6 и 4 нг/ мл. Това поражда въпроса за евентуално по-ниска горна граница на ПСА. Преди повече от 60 години Huggins et al. (1941) демонстрират, че понижаването на тестостероновите депа води до регресия на простатния карцином. Описани са клинични случаи, които показват, че ТЗТ може да превърне окултен карцином в клинично проявен. По-нови изследвания показват ниска честота на простатен карцином, асоцииран с ТЗТ. Множество проспективни проучвания върху ТЗТ установяват само 5 случая на простатен карцином всред 461 мъже, проследявани в продължение на 6 до 36 месеца. Установената честота е подобна в тази на общата популация. При обзор на литературата се установява, че са налице множество съобщения, които показват, че няма връзка между прогресията на простатния карцином и приложението на тестостерон. ТЗТ при нормални мъже и такива с повишен риск от простатен карцином не води до повишаване на честота му. Изненадващо при обширно проспективно проучване се установява повишен риск от простатен карцином при ниски стойности на тестостерона. Morgentaler и съавтори (2006) също доказват развитие на простатен карцином при 11 от 77 хипогонадни мъже. При проучвания върху млади мъже се установява, че екзогенно въведеният тестостерон не води до повишаване нивата на ПСА или обема на простатата. При хипогонадни мъже ТЗТ води до умерено увеличаване рармера на простата, с около 15% нивото на ПСА и простатния обем. Промените обема й под влияние на тестостерона при хипогонадни мъже водят до достигане на нормален размер за еугонадни, но не и повече. Най-новите проучвания показват, че ТЗТ няма статистически сигнификантен ефект върху нивата на тоталния и свободния ПСА, както и на съотношението помежду им. Честотата на простатния карцином при дълготрайна ТЗТ е еквивалентна на тази, очаквана в общата популация.

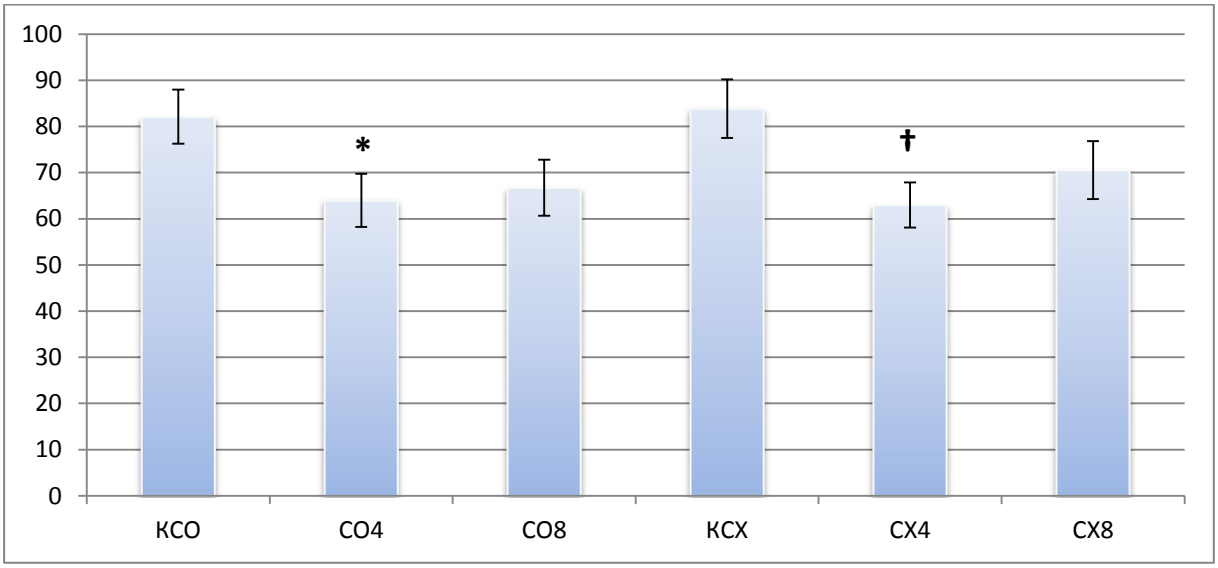
Резултатите от настоящото експериментално проучване показват, че както при орхиектомирани, така и при възрастни мъжки плъхове приложението на тестостерон пропионат в продължение на 15 дни или 15

седмици не променят нивото на ПСА спрямо контролите. Нещо повече- при всички изследвани животни стойността му е нулева. Тези резултати потвърждават цитираните по-горе клинични данни за безопасност на тестостероновата терапия по отношение на простатния карцином. Независимо от това мониторинг на пациентите е необходим, тъй като честотата на заболяването нараства с напредването на възрастта. Настоящото проучване е първото демонстриращо влиянието на тестостерон пропионата върху серумните нива на ПСА при експериментален модел на хипогонадизъм (орхиектомия, възрастни животни).

Ефект на ТЗТ върху нивата на мелатонин в серума

Пинеалната жлеза, наричана още епифиза е малка ендокринна структура, разположена в средния мозък. Главният и хормон е N-ацетил-5-метокситриптамин или по-често наричан мелатонин. Той се секретира циркадиално в съответствие с тъмно-светлия цикъл. Максималната секреция е през нощта, а експозицията на ретината към светлина води до бързото му понижаване. Редица проучвания показват, че нивото на мелатонина се понижава с възрастта. Съществуват противоречиви данни за взаимодействието между пинеалната жлеза и гонадната функция. Някои проучвания показват, че функцията на пинеалната жлеза зависи от нивото на половите хормони, тъй като плазмените нива на мелатонина намаляват с възрастта. Luboshitzky et al. (1996) установяват, че секрецията на мелатонин е усилена при мъже с дефицит на ГТРХ. Същият автор доказва, че ТЗТ понижава нивото на мелатонин до нормални стойности при тези пациенти. При клинично проучване на възрастни мъже с тестостеронов дефицит Rajmil и сътрудници (1997) установяват високи плазмени нива на мелатонин, сравнени с контролите, както по отношение на дневната, така и на нощната секреция. Тримесечното лечение с тестостерон понижава дневните и нощните нива на мелатонина (Фигура 29).

В настоящото експериментално проучване се установи подобна негативна корелация между плазменото ниво на мелатонина и тестостероновата терапия.



Фиг. 29. Промени в стойностите на мелатонин (pg/ml) – възрастни животни: * -P = 0,041 спрямо КСО; † - P= 0,019 спрямо КСХ.

Орхиектомията доведе до несигнификантно покачване на мелатонина при остро наблюдаваните животни. При възрастните мъжки плъхове също се наблюдаваха високи серумни нива на мелатонин, докато третираните групи бяха макар и несигнификантно с по-ниски стойности. Възможно обяснение на този факт е, че тестостеронът индуцира метаболизма на индоламините (мелатонин, серотонин и др.) в черния дроб. Друго възможно обяснение се базира на факта, че гонадектомията при плъхове води до повишаване броя на бета рецепторите в епифизата. Установено е, че тези рецептори стимулират мелатониновата синтеза. Настоящото проучване потвърждава описаните в литературата промени в стойностите на мелатонина при експериментални модели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведеното експериментално проучване на андрогенен дефицит включва различни животински модели на млади кастрирани мъжки бели плъхове, симулативно оперирани плъхове и възрастни плъхове. Изследвани са хематологични, клинико-химични и специфични показатели, които считаме, че имат значение за обективизиране на синдрома на андрогенен дефицит.

Нашето проучване препоръчва проследяване на калциевите нива при ТЗТ или лечение на остеопороза. За пръв път се установи възрастовозависимо повишение в стойностите на ЛДХ, които се нормализираха от заместителната терапия с тестостерон пропионат. Резултатите от настоящото експериментално проучване показват, че както при орхиектомирани, така и при възрастни мъжки плъхове приложението на тестостерон пропионат в продължение на 15 дни или 15 седмици не променят нивото на ПСА спрямо контроли. Приложението на тестостерон пропионат не променя трансаминазната активност.

Получените резултати от проучването могат да се използват за профилактика и лечение на НЛР, свързани с тестостерон заместителна терапия, за определяне на дозата, начин на приложение и лекарствената форма на тестостерона.

Правилното диагностициране и лечение на андрогения дефицит ще подобри качеството на живот на възрастни и млади мъже с хипогонадизъм, ще се намали смъртността от сърдечно-съдови заболявания и ще се подобри социалната им адаптация.

ИЗВОДИ

1. При модел на андрогенен дефицит с орхиектомия тестостерон пропионатът има дозо-зависим стимулиращ ефект върху хемопоезата: повишава броя на еритроцитите при остро и хронично третиране и води до нарастване в стойностите на хемоглобин и хематокрит при хронично приложение.
2. Установяват се данни за левкоцитна стимулация след орхиектомия при 15 дневно приложение на тестостерон пропионат на плъхове с андрогенен дефицит.
3. При орхиектомирани плъхове тестостерон пропионатът не повлиява тромбоцитния брой, докато третирането на възрастни мъжки плъхове причинява преходно покачване на тромбоцитите.
4. И при двата модела на андрогенен дефицит (орхиектомирани и възрастни мъжки плъхове) се демонстрира, че тестостерон пропионат в доза 8 mg/kg т.м. понижава общия холестерол и триглицеридите.
5. Влиянието на тестостерон пропионат върху стойностите на серумната глюкоза се свежда до намаленото й ниво при остро и хронично третираните възрастни мъжки плъхове.
6. Приложението на тестостерон пропионат и при двата модела на андрогенен дефицит (орхиектомирани и възрастни мъжки плъхове) не причинява промени в чернодробната функция, съдейки по стойностите на трансаминазите (АлАТ, АсАТ). При хронично третиране се регистрира понижение на активността на алкалната фосфатаза при двата експериментални модела, както и намаление в активността на ЛДХ при възрастните третирани животни.
7. Приложението на тестостерон пропионат при двата модела на андрогенен дефицит води до понижение на тоталните протеини при остро и хронично третиране и елевация в стойностите на серумния калций при хронично третираните орхиектомирани животни.

8. Тестостерон пропионатът, приложен на плъхове с андрогенен дефицит в доза 8 mg/kg т.м. възстановява физиологичните нива на тотален тестостерон, не променя стойностите на простатно-специфичния антиген и има двупосочен ефект върху нивото на мелатонин. Установяват се данни повишаване на серумния мелатонин при възрастни мъжки плъхове, третирани с тестостерон пропионат.

ПРИНОСИ

В резултат на нашето проучване могат да се посочат следните приноси:

I. Приноси с оригинален характер:

1. Заместителната терапия с тестостерон пропионат при млади плъхове стимулира левкопоезата след орхиектомия;
2. Орхиектомията не води до промени в стойностите на глюкозата при остро и хронично третиране с тестостерон пропионат;
3. Терапията с тестостерон пропионат налага проследяване на калциевите нива при възрастни индивиди на продължително заместително лечение;
4. Прилагането на заместителна терапия с тестостерон пропионат не води до промени в активността на серумните трансаминази;
5. Установената елевация в активността на ЛДХ при възрастни мъжки плъхове се нормализира от заместителна терапия с тестостерон пропионат;
6. При заместителната терапия с тестостерон пропионат се открива негативна корелация между стойностите на мелатонин и тестостерон в серума.

II. Приноси с потвърдителен характер:

1. При заместителната терапия с тестостерон пропионат се повишава броя на еритроцитите;
2. При остро третирани орхиектомирани плъхове с тестостерон пропионат се установява стимулация на тромбоцитопоезата;
3. Прилагането на тестостерон пропионат като заместителна терапия не води до промени в стойностите на левкоцитите;
4. При остро третирани с тестостерон пропионат орхиектомирани и възрастни плъхове се установява понижение на глюкозните нива;
5. При заместителната терапия с тестостерон пропионат се понижава нивото на серумен холестерол и триглицериди;
6. При заместителната терапия с тестостерон пропионат не се установява повишение на стойностите на ПСА.

СПИСЪК НА НАУЧНИТЕ ПУБЛИКАЦИИ И СЪОБЩЕНИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

Публикации

1. **Delev D**, Kostadinov I, Kostadinova I, Saracheva K. Acute and Chronic Testosterone Propionate Replacement Therapy Does Not Lead to Hepatotoxicity in Old Male Wistar Rats. Journal of Biomedical and Clinical Research. 2011, 4 (2); 77-81.

2. **Делев Д.,** Костадинов И., Костадинова И. Промени в хематологичните показатели на възрастни мъжки плъхове при остро и хронично третиране с тестостерон. Конкурс на МНД „Асклепии" МУ-Пловдив Сборник с научни съобщения от конкурсни сесии 2009 и 2010 г. Пловдив 2010; 9-15 (първо място).

3. **Делев Д.**, Костадинов И., Костадинова И. Промени в биохимичните маркери за хепатоцитолиза и холестаза при остро и хронично третиране на мъжки плъхове с тестостерон. Union of Scientists in Bulgaria – Plovdiv, International Conference of Young Scientists, 23 – 24 June 2011; 203-6. (First award winner).

4. **Delev D**, Kostadinov I, Kostadinova I. Androgen Deficiency – Diagnostic Approaches, Benefits and Risks of Testosterone Replacement Therapy, A Review. European Journal of Clinical and Medical Oncology. 2012 (in press).

Участия в конгреси, конференции и др. научни форуми

1. **Delev D.**, Kostadinov I., Kostadinova I., Tuleva St., Ubenova D. Changes in haematologic indexes of adult male rats under acute and chronic testosterone treatment. Sixth National Congress of Pharmacology and Toxicology, 1-4 October 2009, Varna, Bulgaria.

2. **Delev D.,** Kostadinov I., Kostadinova I., Topolov M. Changes in the liver enzymes of adult male rats under acute and chronic testosterone treatment. International medical scientific conference for students and young doctors 20-23 October 2010 Medical University Pleven.

3. Delev D, Kostadinov I, Kostadinova I, Saracheva K. Acute and Chronic Testosterone Propionate Replacement Therapy Does Not Lead to Hepatotixicity in Old Male Rats. 9th International Medical Scientific Conference for Students and Young Doctors, 12-15 October 2011, Pleven, Bulgaria (3rd Award winner).

4. Delev D., Kostadinov I., Kostadinova I. Testosterone replacement therapy decreases the total cholesterol and the triglycerides in aged male wistar rats. Fifth National Pharmaceutical Congress with International Participation 1-3 April 2011 Hysarya.

РЕЗЮМЕ НА АНГЛИЙСКИ ЕЗИК

Abstract:

The problem about the male “menopause” was introduced for the first time during the 16th century in chineese texts on internal diseases. Since ancient times it was considered, that the testicles keep the man brisk and energetic. Years later Eugen Steiinach noticed, that the ligation of the testicular vessels causes atrophy of the germinative epithelium, as well as hypertrophy of the Leydig cells, and supposed that such interference could have a favourable influence. Lots of authors prove that there is a decrease of the testosterone level in the process of aging in men. Christ-Crain reports that there is a relative hypoginadism in each man over 60 years of age. This leads to changes in the body structure, lowered energy, muscle strength and physical functions, reduction of sexual functions, depressive mood, indisposition and decreased cognitive functions. Such changes are also seen in young men with androgen deficiency. The latter symptoms improve significantly after testosterone replacement therapy (TRT). Still the physiological and clinical importance of the age related decreases of the serum testosterone levels in men are not clear enough. This is partially due to the fact that the testosterone level in aging men is near the normal in young men.

Practically seen it is most appropriate to define the term “andropause” as age related decrease of the serum levels of testosterone in aging male, compared with the level of the free testosterone in young male and associated with clinical syndrome (symptoms and syndromes related with androgen deficience). The decreased testosterone level can be a result of various diseases, as well as consequence of their treatment. The importance of the clarification of this problem is concerned with the improvement of the quality of life of the men with male sexual hormones deficiency.

There is no data in the accessible literature about the influence of testosterone propionate in the replacement therapy upon the dynamics of the most often used in the rutine practice laboratory indexes. It is nessesary to study its effect in acute and chronic appliance upon the most accessible markers for the bone marrow, hepatic function and metabolic control and etc. The received results could be used as accessible indexes of the effect of testosterone

replacement therapy, which guide the specialists to more profound highly specialized or hormonal tests.

The held experimental research of androgen deficiency includes different animal models of young castrated male wistar rats, simulatively (sham) operated rats and old rats. Haematologic, clinic-chemical and specific indexes were tested, which we concider important for the manifestation of androgen deficiency syndrome.

Our research recommends observation of the calcium levels in TRT or treatment of osteoporosis. It was established for the first time an age related increase in the activity of LDH, which were normalized by the replacement therapy with testosterone propionate. The results of the current experimental study show that as in orchiectomized, as well as in aged male rats the application of testosterone propionate for 15 days or 15 weeks does not change the level of PSA towards controls. The application of testosterone propionate does not change the transaminase activity.

The results received from the study can be used for prophilaxis and treatment of adverse drug reactions, related with TRT for determination of the dose, way of application and the drug form of testosterone. The correct diagnose and treatment of androgen deficiency will impove the quality of life of aged and young men with hypogonadism, will reduce the mortality by cardiovascular diseases and will improve their social adaptation.