

УДК 577:616–006:615

ГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Мухаметьянова Д.Р., Шайхулова Д.Ф.

*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», Уфа,
e-mail: dianka12@yandex.ru*

В данной статье рассматривается вопрос использования гормональной терапии в терапии онкологических заболеваний. Раскрыты основные проблемы, на которые могут быть нацелены научные изыскания в вопросах дальнейшего изучения и исследования новых и перспективных гормональных препаратов. Предоставляется характеристика и исторический очерк вопросов изучения таргетного воздействия фармакологическими препаратами на клетки-мишени, поднимается вопрос о важности и целесообразности проведения дальнейших перспективных исследований касательно гормональной резистентности и снижения рефрактерности тканей злокачественных новообразований. Сделаны выводы относительно понимания особенностей и нюансов использования гормональной терапии и нынешнего положения данной терапии в лечении пациентов, вместе с тем, структурированы проблемы, возникающие при рассмотрении данного вопроса через призму исторического положения. Гормональная терапия на сегодняшний день все еще остается слишком узко направленной (например, в отношении только рака молочной железы), и не затрагивает лечения других злокачественных новообразований. Идея об активировании апоптоза опухолевых клеток гормоноподобными препаратами, привлекательная, но все еще далекая от реализации. Тем не менее, развитие таких исследований позволит вселить надежду в общество в возможность победы человека над данными патологиями.

Ключевые слова: онкология, онкозаболевания, химиотерапия, гормональная терапия, гормоны

HORMONAL THERAPY IN ONCOLOGY

Muhametyanova D.R., Shaihulova D.F.

Bashkir state medical university, Ufa, e-mail: dianka12@yandex.ru

This article discusses the use of hormonal therapy in the treatment of cancer. The main problems, which can be aimed at scientific research in the further study and research of new and promising hormonal drugs, are revealed. Provides characteristics and historical background of studying the targeted effects of drugs on target cells, discusses the importance and the feasibility of further prospective research on hormonal resistance and reduce the refractoriness of the tissues of malignant tumors. Conclusions concerning the understanding of the peculiarities and nuances of the use of hormone therapy and the current position of this therapy in the treatment of patients are made at the same time, the problems arising in the consideration of this issue through the prism of the historical situation are structured. Hormone therapy today is still too narrowly focused (for example, in relation to only breast cancer), and does not affect the treatment of other malignant tumors. The idea of activating tumor cell apoptosis with hormone-like drugs is attractive, but still far from being realized. However, the development of such studies will give hope to society in the possibility of human victory over these pathologies.

Keywords: oncology, oncological diseases, chemotherapy, hormonal therapy, hormones

Половые гормоны (ПГ) в определённой степени контролируют и осуществляют регуляцию функции подавляющего большинства органов и систем организма, однако наибольшее их влияние, конечно же, наблюдается в половых органах. Онкологическая направленность трансформации групп клеток данных органах непосредственно связана с глобальными нарушениями, гормональной регуляции, которые могут быть как причиной, так и последствием. Подобные нарушения ведут к нарушению ключевых моментов поддержанием постоянства внутренней среды организма – нарушения затрагивают не только орган, в котором наблюдается онкопроцесс но и все органы мишени [1, с. 53]. Правильным вопросом является вопрос о том, вызывается ли данная картина заранее запланированным генетически процессом или является следствием канцерогенного фактора. Этот вопрос не имеет ответа, однако допустимо что он просто неверен по своей сути. Однако с точки зрения

истории роль гормонов в патогенезе онкопроцесса неоспорима, часто это эмпирические наблюдения как например хирургическая кастрация которые длительное время использовались как способ лечения рака молочной и предстательной железы. Изначально, действительно принцип данного лечения исходил не из понимания процесса стимулирующего влияния гормонов на опухолевый рост, а на опыт и результаты таких операций, но к сожалению, именно поэтому имеется статистика большого процента неудач подобных вмешательств. Однако в настоящее время представление и понимание о принципе влияния гормонов на клетки мишени и на опухолевый рост значительно расширились [2, с. 98]. После описания биохимических механизмов протекающих при синтезе гормонов, их способности проникать внутрь клеток и их внутриклеточном воздействии удалось приоткрыть неприступную завесу в фармакологии и перейти к созданию фармакологических препаратов

не только являющиеся аналогами данных соединений, но и способных как стимулировать, так и блокировать действие гормонов. В то же время хоть исследования и разработка гормональных препаратов в фарминдустрии идет успешно, многие проблемы до сих пор «не закрыты». К таким проблемам относится вопрос о резистентности. В настоящий момент не для кого не является новостью, что при постоянном использовании гормональных препаратов, равно как и при присутствии в организме гормон чувствительных опухолей постепенно развивается резистентность клеток и тканей из них состоящих к препаратам. Данное направление – о выработке нечувствительности клетками и тканями, механизмами и причинами данного процесса – активно исследуется в последние года, и ответ на этот вопрос позволит не только решить проблемы гормональной терапии в онкологии, но и сдвинет застой в лечении не онкологических гормональных заболеваний. Существует теория о том, что в процесс формирования такой нечувствительности (касательно опухолевого процесса) вторгается иная система регуляции, которая обеспечивается нарушением функционирования («перекрывает») систему, требующую регуляции [3, с. 23]. При подобном вторжении возможно извращение, нарушение, остановка регуляторной функции наблюдаемой системы. В данном случае можно отметить перспективное ныне направление по изучению микро РНК, которые отвечают не за передачу той или иной информации. Микро РНК по последним данным не обладают функциями кодирования, однако определенную генетическую информацию все-таки несут. Подобные микровключения в клетках могут определять и влияние на действие тех или иных гормональных препаратов и на системы саморегуляции, и как отмечают исследователи – например при раке предстательной или молочной желез [4, с. 23].

Рассмотрим историю развития науки о гормональном лечении более детально на примере рака молочной железы, как одного из наиболее изученных онкологических заболеваний. Лечение с влиянием на гормональную природу этого заболевания имеет историю сроком более ста лет. За время лечения данной патологии предлагалось многое – лучевая терапия (связанная с кастрацией), хирургическое лечение, использование мужских половых гормонов вплоть до настоящего времени. Теперь методики лечения включают более прогрессивные группы препаратов – антиэстрогены, ингибиторы ароматазы, блокаторы прогестина. Одним из важных и ключевых мо-

ментов в истории лечения данного недуга стало открытие в 1962 году Дженсенем рецепторов эстрогена на некоторых клетках. Спустя пару лет был исследован механизм реагирования данных рецепторов, его роль в развитии тех или иных пролиферативных процессов и, в том числе, опухолевых. Открытие рецептора позволило предположить и начать изучение вопроса о гормончувствительных опухолях, развитии резистентности и использование этих знаний при исследовании и лечении других заболеваний. С того момента наиболее эффективными группами препаратов при лечении рака молочной железы являются антиэстрогены и ингибиторы ароматазы. Если говорить об антиэстрогенах (на группах препаратов мы остановимся позднее), то их действие основано на способности связываться с эстрогеновыми рецепторами по принципу «рука-перчатка» и созданию устойчивого внутриклеточного комплекса, не позволяя эстрогену связываться с рецептором и проводить стимуляцию синтеза участка цепочки ДНК и тем самым блокируя возможность репликацию не только самого участка, но и цепочки в целом, делая невозможным деление клеток [5, с. 32].

Американским агентством FDA были проведены испытания и исследования влияния такого препарата как тамоксифен (в 1977 году), и согласно полученным данным эффективность, о которой высказывался М. Коле в 1971 году, была невероятно высокой. Таким образом началась новая эра в лечении гормонзависимых опухолей. В тоже время сам тамоксифен обладал крайне низкой токсичностью и при выборе лечения прогестинами или тамоксифеном предпочтение стало отдаваться последнему. Однако в тот же момент стало ясно, что эффективность действия таких препаратов полностью зависит от активности самих клеток и зависимости опухолевого роста от экспрессии клетки-мишени [6, с. 86].

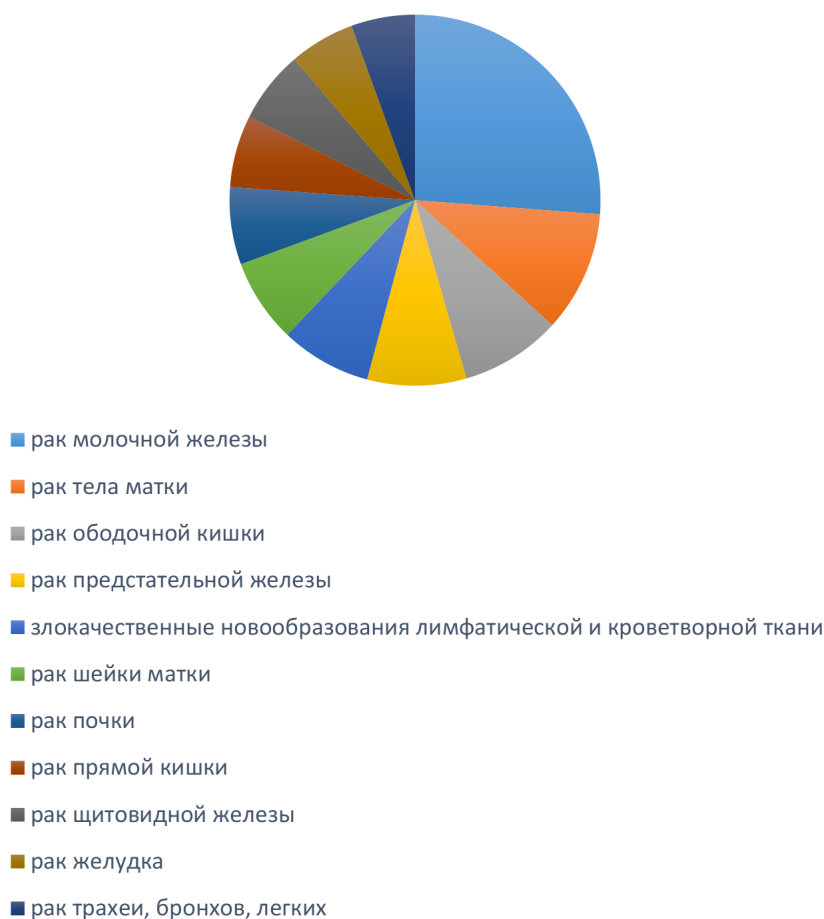
Стоит заметить что проблема онкологии в медицине не только не нова, но и предельно важна. Вместе с тем что средняя продолжительность жизни в мире увеличивается, значимость и смертность от онкозаболеваний растет. Так, онкозаболевания занимают второе место по смертности в мире после разве что сердечнососудистых заболеваний, потеснив многие другие нозологии. Помимо прочего в социуме существует устойчивое мнение о неизлечимости данных заболеваний что вызывает определенное влияние на поведение пациентов, не способствуя выздоровлению. Приведем данные статистики. В 2017 году в России было 604 134 впервые выявленных случаев онкологических

заболеваний, что на 1,87% больше чем за предыдущий год [7, с. 49]. Распределение по полу составило следующую пропорцию: 48,6% – женщины, а 51,4% – мужчины. За последние 5 лет рост числа впервые выявленных онкологических заболеваний увеличивается в целом на 1,7–1,8% каждый год. На конце 2017 года общее количество больных онкологическими болезнями составил 3 864 142 человек, что составляет около 2,5% населения Российской Федерации. Также необходимо осветить и данные по распределению между назологиями: рак молочной железы 17,9%; рак тела матки 7,2%; рак ободочной кишки 6%; рак предстательной железы 5,9%; злокачественные новообразования лимфатической и кроветворной ткани 5,4%; рак шейки матки 5%; рак почки 4,6%; рак прямой кишки 4,3%; рак щитовидной железы 4,3%; рак желудка 3,9%; рак трахеи, бронхов, легких 3,8% [7, с. 55–56] (рисунок).

Хоть и имеются органы и ткани опухоли которых не затрагивают механизмы гормональной регуляции роста, дифференцировки, созревания и смерти клеток, большинство опухолей так или иначе опосредованно связаны с гормональной регуляцией. По этой причине используется так называемая адъювантная терапия – медикаментозная терапия сопутствующая основной терапии с целью не только непосредственно повлиять на существующую опухоль, но и предотвратить развитие вторичного рака других органов и тканей.

Рассмотрим группы используемых в настоящее время препаратов [6, с. 12–21].

Первой группой, будут являться антигормоны. Это препараты блокирующие способность воздействия гормонов на рост и пролиферацию клеток. К этим препаратам относятся тамоксифен, флутамид, биклутамид. Чаще всего данные препараты используются в лечении тех заболеваний в от-



Распределение между назологиями

ношении которых их и разработали – рак молочной и предстательной железы.

Второй группой препаратов являются ингибиторы ароматазы. Ароматаза является целевым ферментом данной группы препаратов, блокируя который можно добиться снижения количества эстрогена в крови, не блокируя сам рецептор эстрогена, тем самым снижая нагрузку на другие органы «дрейфующим» эстрогеном крови в отличие от антигормонов. К таким препаратам относятся летрозол, анастрозол, экземестан.

К третьей группе относятся препараты, воздействующие на лютеинизирующий гормон и релизинг гормон. Своего рода данная группа препаратов является медикаментозной кастрацией и является альтернативой хирургической, однако в отличие от второй процессы в большинстве случаев обратимы. Примерами таких препаратов являются леупролид, гозерелин, трипторелин. Из антагонистов можно назвать абреликс.

К сожалению, хоть гормональная терапия и является перспективным направлением в исследованиях и разработке новых препаратов она все еще остается слишком узко направленной, например, в отношении рака молочной железы, и не затрагивает лечения других злокачественных новообразований. Мысль об активировании апоптоза опухо-

левых клеток препаратами, действующими по принципу гормонов – привлекательная, но все еще далекая цель. Тем не менее развитие таких исследований позволяет вселить надежду в общество в возможность победы человека над данными патологиями.

Список литературы

1. Bolla M., Poppel H. Management of prostate cancer: a multidisciplinary approach. Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2017. – 422 p.
2. Meng M.V., Grossfeld G.D., Sadetsky N. et al. Contemporary patterns of androgen deprivation therapy use for newly diagnosed prostate cancer // *Urology*. – 2017. – Vol. 60. № 3. Suppl 1. – P. 7–11.
3. Ferlay J., Soerjomataram I., Dikshit R. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 // *Int. J. Cancer*. – 2015. – Vol. 136; № 5. – P. E359–E386.
4. Патологическая биохимия / Таганович А.Д., Олецкий Э.И., Котович И.Л. – М.: Издательство БИНОМ, 2015. – 319 с.
5. Биохимия: Учеб. для вузов / под ред. Е.С. Северина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 739–747.
6. Wong Y.-N., Freedland S.J., Egleston B. et al. The role of primary androgen deprivation therapy in localized prostate cancer // *Eur. Urol. NIH Public Access*. – 2018. – Vol. 56. № 4. – P. 609–616.
7. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. – 250 с.