

Предклинични и клинични проучвания на ефектите на прогестините върху централната нервна система

Д-р Паулина Гатева

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински факултет, Медицински университет, София

Прогестините са клас молекули, състоящи се от срещания се в природата прогестерон (открит през 1930 и изолиран през 1933 г. от Willard Allen и George Corner) и от стероиди, синтезирани първоначално с цел блокиране на пролиферативните ефекти на естрогена в репродуктивните тъкани и по-специално в матката. Синтезирани са няколко генерации прогестини, които се използват в практиката за контрацепция и хормонална терапия.

Въпреки че таргетът при хормоналната терапия с прогестини е основно матката, отчита се влияние и върху централната нервна система, сърдечно-съдовата, имунната система и хемопоезата¹.

В контрацептивите прогестините се използват за предотвратяване на възникване на овулация и бременност и често се комбинират с естроген за постигане на по-добър контрол над менструалния цикъл и за по-ефикасно инхибиране на фоликулната матурация и овулация. Повечето съвременни контрацептиви представляват комбинация от естроген и прогестин за перорално приложение. Разработени са и други лекарствени форми – за парентерално прилагане, импланти, вагинални пръстени, трансдермални гелове и спрейове². Хормоналната терапия често е предназначена за хирургично менопаузални, перименопаузални и постменопаузални жени за купиране на клиничните симптоми, дължащи се на понижаване на нивата на яйчниковите хормони. В лекарствените продукти за хормонална терапия прогестините са предназначени за приложение при жени с интактна матка, за да противодействат на естроген-индуцираната ендометриална хиперплазия. Лекарствените продукти за хормонална терапия и за контрацепция са изключително разнообразни (табл. 1).

Натрупани са многобройни доказателства за това, че прогестините регулират по различен начин регенеративния и биоенергетичния капацитет на мозъка,

прилагани самостоятелно или в комбинация с естроген³. При тези проучвания се установява, че типът и начинът на използвания прогестин при хормонална терапия или при контрацепция оказва драматичен ефект върху неврологичното здраве и когнитивната функция⁴. Особено интензивно се проучва влиянието на прогестините върху регенеративния и биоенергетичния капацитет на мозъка, както и върху когнитивната функция.

Прогестерон и прогестинови рецептори в мозъка

Мозъкът е основен таргет за контрацептивите и хормоналната терапия, регулирайки репродуктивния цикъл и топлиите вълни. Прогестините взаимодействат с прогестеронови рецептори, разположени както в клетъчните ядра, така и по клетъчната мембрана⁵. В зависимост от химичната структура на тези молекули, прогестините взаимодействат и с рецепторите за естрогени, андрогени, кортикостероиди и минералкортикоиди⁶. Рецепторите за прогестерон и други стероидни хормони са силно представени в хипоталамуса в други региони на мозъка, несвързани непосредствено с репродуктивната функция. Тези молекули регулират функциите на митохондриите, синаптогенезата, неврогенезата и регенерацията, миелинизацията, възпалението, настроението и когнитивната функция⁷.

Синтетичните прогестини са разработени за преодоляване на неудобството от краткия полуживот и високата цена на синтезирания прогестерон⁸. Те са структурно подобни или на прогестерона, или на тестостерона и се категоризират в различни „поколения“: първо поколение – medroxyprogesterone acetate, norethindrone и др.; второ поколение – levonorgestrel, norgestrel и др.; трето поколение – gestodene, desogestrel, norgestimate и др.;

четвърто поколение – drospirenone. В сравнение с трето и четвърто поколение, по-старите поколения прогестини по правило имат по-ниска прогестагенна активност и в по-голяма степен взаимодействат с другите стероидни рецептори, т.е. с андрогенните, естрогенните, кортикостероидните и минералкортикоидните⁹.

Взаимодействието на прогестините с тези рецептори е основна причина за нежеланите странични ефекти на хормоналните контрацептиви и хормоналната терапия, от които най-сериозен е повишеният риск от рак на млечната жлеза и сърдечно-съдови заболявания. По-новите прогестини са въвеждани в практиката с цел по-добро наподобяване на физиологичните ефекти на прогестерона и намаляване на нежеланите ефекти чрез намаляване на взаимодействието на прогестините с другите типове стероидни рецептори¹⁰. Необходимо е системно изследване на ефектите и безопасността на тези по-нови прогестини в контрацептивната и хормоналната заместителна терапия за изясняване на техните дълготрайни ефекти върху здравето на жените.

Нови данни показват, че прогестеронът има множество нерепродуктивни функции в централната нервна система – регулиране на митохондриалната функция, синаптогенеза, неврогенеза и регенерация, миелинизация, възпаление, афективна и когнитивна функция¹¹. Прогестерон-регулираните невронални отговори се медиатират от класическия ядрен прогестеронов рецептор А, както и от рецептор тип В и сплайс-варианти на всеки от тях, а така също и от седем-трансмембранный домен на 7TMRb на свързания с мембраната 25-Dx прогестеронов рецептор PGRMC1¹². Тези прогестероновы рецептори индуцират класическа регулация на генната експресия и в същото време трансдуцират сигналните каскади, изхождащи от клетъчната мембрана, и впоследствие става активирането на трансдукционни фактори. Забележително е, че прогестероновите рецептори са широко експресирани във всички области на централната нервна система и във всички невронални типове клетки. Разпределянето на прогестероновите рецептори извън хипоталамуса обуславя много по-широката роля на прогестерона в регулацията на невроналната функция¹³.

Прогестинова регулация на регенерирането на мозъка

Прогестероновата регулация на клетъчната пролиферативна активност най-напред е установена в репродуктивните тъкани и по-точно в млечната жлеза и матката¹⁴. В млечната жлеза прогестеронът стимулира пролиферацията, докато в матката има както стимулиращи, така и инхибиращи ефекти в зависимост от клетъчния тип, дозовия режим, експресията

на тип А или на тип В прогестероновы рецептори и от дозата на естрогена и на прогестерона.

В мозъка на възрастен индивид пролиферацията на невронални клетки се наблюдава в две пролиферативни зони – субгрануларната зона на хипокампа и субвентрикуларната зона на мозъчните стомахчета¹⁵. Генерирането на нови неврони (неврогенезата) се осъществява в тези две зони. Както и в матката, регулиращата роля на прогестерона в нервната система е комплексна. Резултати, съобщавани от много лаборатории, показват, че прогестеронът регулира невроналната клетъчна пролиферация както в периферната, така и в централната нервна система. Предклиничните изследвания показват, че прогестеронът може да действа като неврогенен агент, стимулиращ пролиферацията на невроналните нервни клетки в хипокампа. Освен това прогестеронът значително повишава експресията на гени, необходими за прогресията на клетъчния цикъл. Прогестерон-индуцираната неврогенеза е директен ефект на самия прогестерон и не изисква превръщането му в активен метаболит¹⁶.

Директният ефект на прогестерона върху пролиферацията на невроналните прогениторни клетки е демонстриран чрез инхибиране на превръщането на прогестерона в 5-дихидропрогестерон и алопрегнанолон под действието на finasteride¹⁷. Блокирането на конверсията на прогестерона в неговите метаболити не променя наблюдавания ефект на пролиферация на невронални прогениторни клетки, което доказва директният ефект на прогестерона. Прогестерон-индуцираната пролиферация на невронални прогениторни клетки се медиатират от мембранный прогестеронов рецептор PGMRC1. При плъхове с потисната експресия на този вид рецептори в невроналните прогениторни клетки не се наблюдава пролиферативният ефект на прогестерона.

Митотичните ефекти на прогестерона са сравними с тези на растежния фактор bFGF. Важен факт е, че прогестерон-индуцираната ДНК-синтеза не персистира повече от 24 часа, което показва, че прогестерон-респонсивните невронални прогениторни клетки преминават през клетъчния цикъл, но не остават в пролиферативно състояние и следователно прогестеронът *in vitro* не причинява продължителна или неконтролирана пролиферация¹⁸.

На практика хормоналната терапия се прилага като продължителен комбиниран режим, включващ естроген и прогестин. Ето защо важно е да бъдат проучени комбинираните ефекти на естрогена и прогестерона върху регенеративния капацитет на мозъка. Естрогенът сам по себе си е неврогенен, както и прогестеронът. Когато прогестеронът се прилага едновременно с естроген, неврогенният ефект на естрогена се антагонизира.

В застарелия мозък е намален както пултът на невроналните стем клетки, така и техният пролиферативен потенциал. Установено е, че прогестеронът може да индуцира невроналните прогениторни клетки на възрастни плъхове да пролиферират и това подсказва възможно приложение на прогестерона като регенеративен агент за мозъка на възрастните индивиди. Няколко проучвания установяват, че прилагането на прогестерон може да подобри когнитивната функция на стари мишки в сравнение с контроли¹⁹. Всички тези данни подсказват обещаваща стратегия за подпомагане на неврогенезата в мозъка на възрастни индивиди. При изследване на срезове от тумори на млечна жлеза е установено, че наличието на естрогенни рецептори и на PGRMC1 взаимно се изключва, а освен това количеството на PGRMC1 е повишено в хипоксичните участъци на тумора. Активирането на този рецептор би могло да се окаже нов подход за стимулиране на пролиферацията в мозъка, като същевременно се избягват туморогенните ефекти в естроген-чувствителните тъкани.

Регулиране на мозъчната регенерация чрез прогестини

Изследвани са ефектите на седем клинично значими прогестина (nestorone, medroхуprogesterone, levonorgestrel, norgestimate, norethindrone, norethindrone acetate и norethynodrel), приложени на възрастни плъхове самостоятелно или в комбинация с естроген, и е изследвана пролиферацията на невронални прогениторни клетки, както и жизнеността на клетки от хипокампа като предиктори за наличие на здрави новогенерирани и съществуващи клетки *in vitro* и *in vivo*. *In vitro* анализът показва, че progesterone, norgestimate, nestorone, norethynodrel, norethindrone и levonorgestrel значително повишават инкорпорирането на синтетичния нуклеозид BrdU в невроналните прогениторни клетки – маркер за ДНК-синтеза и клетъчна пролиферация, докато norethindrone acetate е бил без ефект, а medroхуprogesterone acetate намалява инкорпорирането на BrdU²⁰.

Тъй като в повечето контрацептиви и лекарствени продукти за хормонална терапия естрогенът се използва в комбинация с прогестин, е важно да се изследва комбинацията естроген + прогестин върху неврогенезата и невропротекцията. Резултатите показват, че естрогенът значително повишава невроналната пролиферация в степен, сравнима с тази на прогестерона. Не е наблюдавана значима разлика при сравняване на самостоятелно прилагане на естроген, естроген+прогестерон и естроген+носторон-съдържащ прогестин²¹. И levonorgestrel, и medroхуprogesterone повишават ДНК-

инкорпорирането на BrdU, когато се прилагат в комбинация с естроген. Освен това levonorgestrel и medroхуprogesterone сигнификантно повишават броя на апоптотичните клетки, което показва, че тези клетки претърпяват програмирана клетъчна смърт по механизъм, аналогичен на наблюдавания в матката при прилагане на levonorgestrel и medroхуprogesterone.

Резултатите от тези изследвания показват, че острата експозиция на използвани в практиката прогестини и комбинации от естроген и прогестин по различен начин регулират неврогенните и невропротективните отговори на мозъка. Използваните в практиката прогестини имат ефекти, които обхващат както неврогенеза и невропротекция, така и индукция на апоптоза и понижена клетъчна виталност. Тези ефекти се наблюдават при концентрации, релевантни за клиничната практика²².

Различията в пролиферативните ефекти на прогестините се дължат на свързването им с различни стероидни рецептори. Levonorgestrel и norgestimate имат андрогенни ефекти в резултат от свързване и активиране на ядрения андрогенен рецептор. Но norgestimate, за разлика от levonorgestrel, инхибира ядрената транслокация на андрогенния рецептор, което се проявява с антиандрогенни ефекти. Освен това norethynodrel индуцира естрогенната активност чрез *in vivo* ароматизация. Въпреки че nestorone може да се свързва с ядрения глюкокортикоиден рецептор, той няма глюкокортикоидна активност *in vivo*. Макар и ограничени, тези проучвания подсказват възможни разлики в ефектите върху регенеративните процеси в мозъка, което би могло да има и клинично значение за неврологичното здраве при жени.

Регулиране на регенерацията на бялото мозъчно вещество от прогестини

В субвентрикуларната зона се генерират олигодендроцити, които са способни да мигрират в местата на демиелинизация при заболявания или травми, с цел да се възстанови нарушената миелинова обвивка. Прогестеронът улеснява пролиферацията и диференциацията на олигодендроцитните прекурсори, като акутното му прилагане благоприятства пролиферацията, а хроничното прилагане благоприятства диференциацията²³. Олигодендроцитната смърт и лезиите на бялото мозъчно вещество са добре описани при болестта на Алцхаймер. Въпреки че прогестеронът е показал, че може ефикасно да доведе до ремиелинизация при различни заболявания и травми, способността му да ограничи увреждането на бялото мозъчно вещество при болестта на Алцхаймер предстои да бъде изяснена.

Регулиране на мозъчния метаболизъм от прогестините

Съвременните данни показват, че прогестините благоприятстват мозъчния метаболизъм²⁴. Митохондриите са основните енергийни генератори в клетката, като превръщат нутриентите в АТФ чрез клетъчното дишане и електронните транспортни вериги. Изследвано е значението на прогестерона за ключови митохондриални функции, оксидативното дишане и генерирането на свободни радикали в централната нервна система. Установено е, че естрогенът и прогестеронът значително повишават митохондриалното дишане 24 часа след еднократна експозиция *in vivo*²⁵. Нито прогестеронът, нито естрогенът, нито тяхната комбинация не индуцират митохондриалната биогенеза, което показва, че тези ефекти се дължат на регулиращо действие на естрогена и прогестерона по отношение на митохондриалната функция, а не на повишаване на митохондриалния брой. В съвкупност предклиничните данни подсказват, че гонадните хормони прогестерон и естроген биха могли да бъдат мощни регулатори на митохондриалната функция, като повишават и магнитуда, и ефикасността на митохондриалното дишане в мозъка.

Освен това и естрогенът, и прогестеронът намаляват изтичането на свободни радикали, което показва, че повишават ефикасността на електронния транспорт. Заедно с намаленото генериране на свободни радикали прогестеронът и естрогенът причиняват и значително намаляване на липидната пероксидация²⁶. Известно е, че оксидативното увреждане на митохондриите играе основна роля в стареенето и че невроналните популации могат да претърпят когнитивен упадък, асоцииран със стареенето. При преминаване на електроните през митохондриалната електронна транспортна верига някои електрони изтичат към молекулите кислород (O_2) и се образува супероксиден анион O_2^- , който по-нататък се подлага на дисмутация (едновременно редукция и окисление, при което се получават два различни продукта) под действието на магнезий-съдържаща супероксид-дисмутаза (MnSOD), при което се получава водороден пероксид (H_2O_2). След това водородният пероксид може да бъде редуциран от вода под действието на пероксидаза или пероксинитрити.

При липса на достатъчно пероксидазна активност липидите и белтъците се подлагат на пероксидация. Липидната пероксидация – неспецифичното окисление на полиненаситени мастни киселини в клетъчните мембрани, е радикал-медиран процес, при който се генерират многобройни увреждащи деградационни продукти и драстично се увреждат структурата и функциите на мембраните. Прилагането на овариални хормони намалява липидната пероксидация в ми-

тохондриите на централната нервна система. По-отдавна публикувани данни показват, че естрогенът и прогестеронът, прилагани поотделно, могат да редуцират оксидативния стрес в мозъка.

Контролът върху дишането е част от мрежата, регулираща метаболитната активност и продукцията на енергия, при който митохондриалният редокspotенциал се куплира с цитозолните сигнали. Тази тясно свързана мрежа интегрира разнообразни сигнали, определящи съдбата на клетката посредством нивото на АТФ, екстрацелуларните сигнали и енергетичните нужди. Освен защитните ефекти на естрогена и прогестерона, включващи регулацията на Bcl-2 фамилията протеини, повишената ефикасност на респираторния контрол и намаленото кислородно натоварване могат да действат като буфер – антиоксидантна защита, срещу упадъка на невроналната функция, асоциирана със стареенето и невродегенеративните заболявания.

Изненадващо някои изследователи установяват липса на синергизъм на прогестерона и естрогена, прилагани в комбинация. В тези случаи при магнитуда на отговора се наблюдава значително намаляване. Ефектът от комбинираното прилагане не е еднакъв по отношение на различните изследвани процеси. В някои случаи, напр. по отношение на митохондриалното дишане, не се наблюдава повлияване от комбинираното прилагане, докато в други – напр. по отношение на цитохром с оксидазната активност и експресия, комбинираното третиране значимо нарушава отговора и контрола. Следователно невропротективните свойства на комбинацията от естрогени и прогестини не включва всички аспекти от митохондриалната неврогенетика и двата стероида вероятно действат чрез два различни, отчасти припокриващи се механизма. Тези механизми могат да бъдат както синергистични, така и антагонистични.

Регулираща функция на прогестина по отношение на мозъчния метаболизъм

Използваните в практиката прогестини за контрацепция и за хормонална терапия върху метаболитните процеси в мозъка имат дълготрайно значение за неврологичното здраве на пре- и постменопаузалните жени.

При предклинични модели овариетомирани женски плъхове, третирани с medroxyprogesterone, естроген, естроген + medroxyprogesterone или плацебо, са сравнявани с контролна група с интактни оварии. Прилагането на medroxyprogesterone самостоятелно или в комбинация с естроген се асоциира с понижаване на нивата на митохондриалните белтъци пируват-дехидрогеназа, цитохром-оксидаза, АТФ-синтаза, магнезий-съ-

държаща супероксид-дисмутаза и пероксиредоксин V. Прилагането на medroхuрogesterone самостоятелно не подобрява енергийната функция на митохондрии-те на овариектомираните плъхове, докато комбинацията от medroхuрogesterone и естроген показва умерена ефикасност. Но комбинираното прилагане на medroхuрogesterone влошава антиоксидантната защита, включително и експресията на магнезий-зависимата супероксид-дисмутаза и пероксиредоксин V.

Както се спомена по-горе, естрогенът, прогестеронът и тяхната комбинация намаляват изтичането на електрони, което подсказва подобрена ефикасност на електронния транспорт. В съответствие с намаленото генериране на свободни радикали естрогенът напълно предотвратява липидната пероксидация. Обратно, medroхuрogesterone или комбинацията medroхuрogesterone и естроген не предотвратява овариектомия-индуцираната липидна пероксидация. Освен това medroхuрogesterone неутрализира ефекта на естроген-индуцираното усилване на митохондриалното дишане в първична култура от хипокампазни неврони и глия. *In vivo* изследванията на многобройни клинично значими прогестини потвърждават, че progesterone, nestorone и levonorgestre индуцират сигнификантно повишаване на митохондриалната CV α -експресия – маркер за клетъчна жизнениост, докато medroхuрogesterone не оказва ефект, което доказва, че невропротективните свойства на прогестините тясно зависят от способността им да регулират митохондриалната функция.

Всички изброени дотук данни показват, че ефектите на medroхuрogesterone значително се различават от биоенергетичния профил, който се индуцира от прогестерона, и като цяло medroхuрogesterone предизвиква намалена синтеза и активност на белтъците, участващи в гликолизата и в окислителното фосфорилиране. При всички изследвания, с изключение на дишането, комбинацията от medroхuрogesterone и естроген не е синергистична и има по-слаб ефект, отколкото самостоятелното прилагане на естроген. Проучванията изясняват регулаторната роля на прогестина върху митохондриалното дишане и значението на дозовия режим при хормоналната терапия върху митохондриалната функция на мозъка. Сега голямото предизвикателство се състои в това да бъде идентифициран селективен прогестин, подходящ за хормонална терапия и поддържащ когнитивната функция с възрастта.

Регулираща роля на прогестина по отношение на когнитивната функция

Въпреки че многобройни проучвания изследват когнитивните ефекти на комбинираното използване

на естроген + прогестин при хормонална терапия или контрацепция, точните ефекти на прогестините върху когницията остават недобре изяснени. Най-голямото рандомизирано контролирано проучване на паметта в рамките на инициативата за женското здраве The Women's Health Initiative Memory Study (WHIMS) установява, че групата, приемала конюгиран естроген от конски произход + medroхuрogesterone, е с най-висок риск за развитие на деменция в сравнение с групата, приемала само конюгиран естроген от конски произход и в сравнение с плацебо-групата. Установено е, че естрогенът има многобройни благоприятни ефекти върху мозъчния метаболизъм и когницията, способен е да увеличи плътността на дендритните израстъци и да усилва синаптичната пластичност в хипокампа, повишавайки ефикасността на мозъчните митохондрии и предотвратявайки метаболитния упадък при постменопаузални жени, особено в мозъчните региони, които са най-често засягани от болестта на Алцхаймер, и че протектира срещу оксидативен стрес и бета-амилоид-индуцирана невронална апоптоза. Различните резултати, получавани при тези изследвания и проучването WHIMS, водят до схващането, че прогестините могат негативно да повлияят когнитивните процеси, притъпявайки или предотвратявайки благоприятните ефекти на естрогена.

Няколко важни аспекта не са изяснени обаче при проучването WHIMS. Първо, в повечето случаи се изследват когнитивните функции при комбинирана хормонална/контрацептивна терапия с естроген + medroхuрogesterone. В много предклинични изследвания се съобщава, че medroхuрogesterone притежава неблагоприятни биологични свойства. Силният му андрогенен ефект се съчетава с повишен риск от рак на млечната жлеза при жени, които го използват за хормонална терапия. В мозъка medroхuрogesterone антагонизира стимулиращия ефект на естрогените върху митохондриалната функция и сам той е инхибитор на биоенергетиката. При прилагане на medroхuрogesterone в продължение на много седмици се установява нарушение на работната памет.

Поради широкото му използване, medroхuрogesterone интензивно се проучва, но много по-малко се знае относно другите прогестини, използвани за хормонална контрацепция. Няколко проучвания съобщават за благоприятни когнитивни ефекти на някои от другите прогестини. Постменопаузални жени на лечение с конюгиран конски естроген + микронозиран прогестерон за 12 седмици са показали значително по-добри резултати по отношение на задачи, изискващи участието на работната памет, в сравнение с жени, получавали конюгиран конски естроген + medroхuрogesterone или конюгиран конски естроген + плацебо. Предклиничните данни съвпадат с клиничните. Плъхове, третирани с

прогестерон самостоятелно или в комбинация с естроген, показват подобрена когнитивна функция. Важно е да се отбележи, че жени, които използват контрацептиви с нова генерация прогестин, показват по-добри резултати на тестовете за ментална ротация (при тези тестове на изследвания се представят два обекта, обикновено ротирани определен брой пъти, и трябва да се посочи дали двата обекта са идентични или представляват огледално изображение един на друг) и имат по-добро вербално владеене в сравнение с жените, използващи като контрацептиви само прогестини от трета генерация, което показва, че прогестините модулират когнитивната функция диференцирано.

При предклиничните изследвания режимът на прилагане на прогестина – продължително или циклично, има различен ефект върху когнитивната функция. При овариектомирани женски миши модели на болестта на Алцхаймер естрогенът редуцира амилоидната патология и подобрява работната памет. При циклично прилагане на прогестерон + естроген благоприятният ефект на естрогена се усилва, включително и се намалява амилоидната патология. Обратно, продължителното прилагане на прогестерон антагонизира благоприятните ефекти на естрогена. Тези предклинични данни, сравняващи цикличната с продължителната експозиция на прогестерон, имат потенциално клинично значение, тъй като повечето от хормоналните терапии използват продължителен комбиниран режим на прилагане.

Заклучение

Прогестините са интегрална съставка на контрацептивите и хормоналната терапия. Прогестин-съдържащи контрацептиви все повече се използват и за хормонална контрацепция от жените по целия свят. Във Великобритания най-масово се използват прогестините, които са производни на 19-нортестостерона (norethindrone acetate, norgestrel и levonorgestrel). Във Франция често се предписват микронизиран прогестерон и 19-норпрогестерон (като promegestone и nomegestrol acetate), а medroхydroprogesterone е най-често предписваният прогестин в САЩ и е прогестинът, най-често използван в рандомизирани контролирани проучвания вър-

ху хормонална терапия, включително и в проучването The Women’s Health Initiative²⁷ и Women’s Health Initiative Memory Study²⁸. Типично в практиката прогестините се прилагат хронично в продължение на много години и десетилетия. Например depomedroхydroprogesterone acetate – дългодействащата форма на medroхydroprogesterone, широко се предписва на подрастващи момичета и имплантът Norplanto сигурява продължителни нива на levonorgestrel за 5–7 години.

Въпреки широкото използване на прогестини, малко се знае за значението на хроничната експозиция на тези молекули в мозъка на жените по време на и след репродуктивната им възраст. Предклиничните проучвания ясно показват, че тези молекули имат изразен ефект върху неврологичните функции от мозъчната регенерация до когницията. Тези ефекти би могло да имат значение за протекция срещу уязвимост от невродегенеративни заболявания и налагат допълнителни изследвания. Прогестините са клас молекули, състоящ се от прогестерон от природен произход и от синтезирани стероиди, първоначално с цел да блокират пролиферативните ефекти на естрогена в репродуктивните тъкани, особено в матката. Освен че регулират репродуктивната система, прогестините повлияват функцията и на други органи, вкл. мозъка. Прогестините имат различни ефекти върху мозъчната регенерация, мозъчния метаболизъм и когнитивната функция, когато се прилагат самостоятелно или в комбинация с естроген. Прогестеронът има благоприятен профил на действие върху мозъка, подпомагайки регенерацията и митохондриалната функция. При определени условия прогестеронът може да подобри когницията. Обратно, синтетичните прогестини имат смесен профил на ефекти върху мозъка – от благоприятни до увреждащи. И предклиничните, и клиничните данни поставят въпроса за типа прогестини и режима на тяхното прилагане при хормоналната терапия и контрацепцията и отчасти обясняват вариациите в мозъчните ефекти. Имайки предвид широкото използване на хормоналната и контрацептивната терапия, изясняването на регулиращото действие на прогестините върху мозъчната функция и когницията би имало огромно значение за неврологичното здраве при жените.

Хормонална терапия	Наименование на лекарството	Лекарствена форма	Естроген (гоза)	Прогестин (гоза)	Брой таблетку в една опаковка
Секвенциална комбинирана гвуфазна	Femoston	Керемиденочервени филмирани таблетку	Estradiol (2 mg)	–	14
		Жълти филмирани таблетку	Estradiol (2 mg)	Didroгesterone (10 mg)	14
	Klimonorm	Жълти обвуми таблетку	Estradiol valerate (2 mg)	–	9
		Кафяви обвуми таблетку	Estradiol valerate (2 mg)	Levonorgestrel (0.15 mg)	12

ГОНАДИ

Секвенциална комбинирана трифазна	Milligest	Светлооранжеви обвити таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Gestodene (0.05 mg)	6
		Бели обвити таблетки	Ethinylestradiol (0.04 mg)	Gestodene (0.07 mg)	5
		Светлозелени обвити таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Gestodene (0.1 mg)	10
	Trisequens	Сини филмирани таблетки	Estradiol (2 mg)	–	12
		Бели филмирани таблетки	Estradiol (2 mg)	Norethisterone acetate (1 mg)	10
		Червени филмирани таблетки	Estradiol (1 mg)		6
	Tri-Regol	Розови таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Levonorgestrel (0.050 mg)	6
		Бели таблетки	Ethinylestradiol (0.04 mg)	Levonorgestrel (0.075 mg)	5
		Жълти таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Levonorgestrel (0.125 mg)	10
Комбинирани монофазни	Activelle	Бели филмирани таблетки	Estradiol (1 mg)	Norethisterone acetate 0.5mg	28
	Anneea	Бели филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
	Apleek	Трансдермален пластир	Ethinylestradiol (13 mcg/24 h)	Gestodene (60 mcg/24 h)	3
	Belara	Светлорозови филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Chlormadinone acetate (2 mg)	21
		Бели филмирани таблетки (плацебо)	–	–	7
	Belusha	Бели филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	24
		Зелени филмирани таблетки (плацебо)	–	–	4
	Cleodette	Розови филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
	Cleonita	Розови филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	24
		Бели филмирани таблетки (плацебо)	–	–	4
	Cleosensa	Жълти филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
	Daylette	Бели филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	24
		Зелени филмирани таблетки (плацебо)	–	–	4
	Eloine	Светлорозови филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	24
		Бели филмирани таблетки (плацебо)	–	–	4
	Femoden	Бели обвити таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Gestodene (0.075 mg)	21
	Femoston conti	С цвят на съомга филмирани таблетки	Estradiol (1 mg)	Dydrogesterone (5 mg)	28
	Flexyess	Светлорозови филмирани таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	30
	Gestodette	Бели обвити таблетки	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Gestodene (0.075 mg)	21
	Jeanine	Бели обвити таблетки	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Dienogest (2 mg)	21

ГОНАДИ

Klimodien	Светлорозови обвити таблетку	Estradiol (2 mg)	Dienogest, micronized (2 mg)	28
Kostya	Бледожълти обвити таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Gestodene (0.075 mg)	21
Lindynette 20 Lindynette 30	Бледожълти обвити таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg или 0,03 mg)	Gestodene (0.075 mg)	21
Lulina	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
Marvelon	Таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Desogestrel (0.15 mg)	21
Mercilon	Таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Desogestrel (0.15 mg)	21
Midiana	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
Midiana 28	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
	Зелени филмирани таблетку (плацебо)	–	–	7
Novynette	Бледожълти филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Desogestrel (0.15 mg)	21
	Зелени филмирани плацебо	–	–	7
Palandra	Светложълти филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
Regulon	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Desogestrel (0.15 mg)	21
Rigevidon	Бели обвити таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Levonorgestrel (0.15 mg)	21
Sibilla	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Dienogest, micronized (2 mg)	21
Sibilla 28	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Dienogest, micronized (2 mg)	21
	Зелени филмирани плацебо			7
Sylgestrel 20 Sylgestrel 30	Бели обвити таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg) или Ethinylestradiol (0.03 mg)	Gestodene (0.075 mg)	21
Teenia	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
Teenia 28	Бели филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
	Зелени филмирани плацебо			7
Velgyn	Розови филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	24
	Бели филмирани плацебо			4
Vendiol	Жълти филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.015 mg)	Gestodene (0.06 mg)	24
	Зелени филмирани плацебо			4
Veyann	Розови филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	24
	Бели филмирани плацебо			4
Yasmin	Светложълти филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Drospirenone (3 mg)	21
Yaz	Светлорозови филмирани таблетку	Ethinylestradiol (0.02 mg)	Drospirenone (3 mg)	24
	Бели филмирани плацебо			4
Zulfija	Жълти обвити таблетку	Ethinylestradiol (0.03 mg)	Gestodene (0.075 mg)	21

ГОНАДИ

Само прогестин	Azalia	Бели филмирани таблетку	–	Desogestrel (0.075 mg)	28
	Chrono 72	Бели филмирани таблетку	–	Levonorgestrel (1.5 mg)	1
	Desirett	Бели филмирани таблетку		Desogestrel (0.75 mg)	28
	Duphaston	Бели филмирани таблетку	–	Dydrogesterone (10 mg)	20
	Escapelle	Бели таблетку	–	Levonorgestrel (1.5 mg)	1
	Etiyone	Бели таблетку	–	Levonorgestrel (1.5 mg)	2
	Lutinus	Вагинални таблетку	–	Progesterone (100 mg)	21
	Melkidos	Бели таблетку	–	Levonorgestrel (0.75 mg)	2
	Nulsora	Бели таблетку	–	Levonorgestrel (1.5 mg)	1
	Orgametril	Бели таблетку	–	Lynestrenol (5 mg)	30
	Postinor-Duo	Бели таблетку	–	Levonorgestrel (0.75 mg)	2
	Primolut-Nor	Бели таблетку	–	Norethisterone acetate (5 mg)	20
	Progestogel	Гел	–	Progesterone 1%	2.5 g
	Ramonna	Бели таблетку		Levonorgestrel (1.5 mg)	1
	Utrogestan	Меку капсули	–	Progesterone (100 mg)	30
Visanne	Бели таблетку	–	Dienogest (2 mg)	28	
Други	Livial	Бели таблетку	Tibolone ²⁹ (2.5 mg)	28	

Табл. 1. Лекарствени продукти, съдържащи прогестини

Литература

1. Sitruk-Ware, R. and A. Nath, Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011;12(2):63-75.
2. Sitruk-Ware, R. and A. Nath, The use of newer progestins for contraception. *Contraception.* 2010;82(5):410-7.
3. Irwin, R.W., et al. Medroxyprogesterone acetate antagonizes estrogen up-regulation of brain mitochondrial function. *Endocrinology.* 2011;152(2):556-67.
4. Whitmer, R.A., et al. Timing of hormone therapy and dementia: the critical window theory revisited. *Ann Neurol.* 2011;69(1):163-9.
5. Mitterling, K.L., et al., Cellular and subcellular localization of estrogen and progestin receptor immunoreactivities in the mouse hippocampus. *J Comp Neurol.* 2010;518(14):2729-43.
6. Africander, D., N. Verhoog, and J.P. Hapgood, Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids.* 2011;76(7):636-52.
7. Hussain, R., et al. Progesterone and Nestorone facilitate axon remyelination: a role for progesterone receptors. *Endocrinology.* 2011;152(10):3820-31.
8. Dhont, M., History of oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2010;15 (Suppl) 2:S12-8.
9. Africander, D., N. Verhoog, and J.P. Hapgood, Molecular mechanisms of steroid receptor-mediated actions by synthetic progestins used in HRT and contraception. *Steroids.* 2011;76(7):636-52.
10. Ghatge, R.P., et al. The progestational and androgenic properties of medroxyprogesterone acetate: gene regulatory overlap with dihydrotestosterone in breast cancer cells. *Breast Cancer Res.* 2005;7(6):R1036-50.
11. Kang, J.H. and F. Grodstein, Postmenopausal hormone therapy, timing of initiation, APOE and cognitive decline. *Neurobiol Aging.* 2010.
12. Falkenstein, E., et al. Specific progesterone binding to a membrane protein and related nongenomic effects on Ca²⁺-fluxes in sperm. *Endocrinology.* 1999;140(12):5999-6002.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.