

**FACULTATEA DE
M E D I C I N Ț
V E T E R I N A R Ț**



Hormonii cu potential dăunător în produsele animale - Analiza factorilor de risc

Suport de curs electronic pentru studenții la doctorat



Disciplina: Farmacologie veterinară

Îndrumător științific: Prof. Romeo Teodor Cristina, PhD., DVM

2016

1. Hormonii steroidici naturali

Încă din cele mai vechi timpuri se credea că testiculele sunt cele care dau trăsăturile masculine și sunt necesare pentru dezvoltarea acestor caracteristici, iar castrarea masculilor avea ca rezultat atât pierderea fertilității cât și a caracterelor sexuale masculine secundare.

Castrarea a fost practică de către fermieri în mai multe scopuri, pentru a domestici, îmblânzi animalele folosite la muncă sau pentru a îmbunătăți producția de carne, de către biserici, pentru a păstra vocile *soprano* instruite ale corului de băieți, de Imperiul Otoman și China pentru a forma eunucii, gărzi ale haremului și servitori, precum și de către cultele religioase, la începutul secolului 20, de exemplu, Skoptzi din Rusia.

Consensul general a fost faptul că, schimbările care se produceau după castrare erau mediate prin intermediul sistemului nervos.

Prima „bănuială” asupra reglării reale a acestor modificări a făcut-o Berthold (1849), profesor de medicină din Göttingen.

Într-un experiment simplu, care a avut loc după castrare, pe șase cocoși, el a demonstrat că bine-cunoscuta regresie a crestei, bărbiței și comportamentului (fig. 1.), a fost împiedicată de reîntoarcerea unui testicul în cavitatea abdominală.

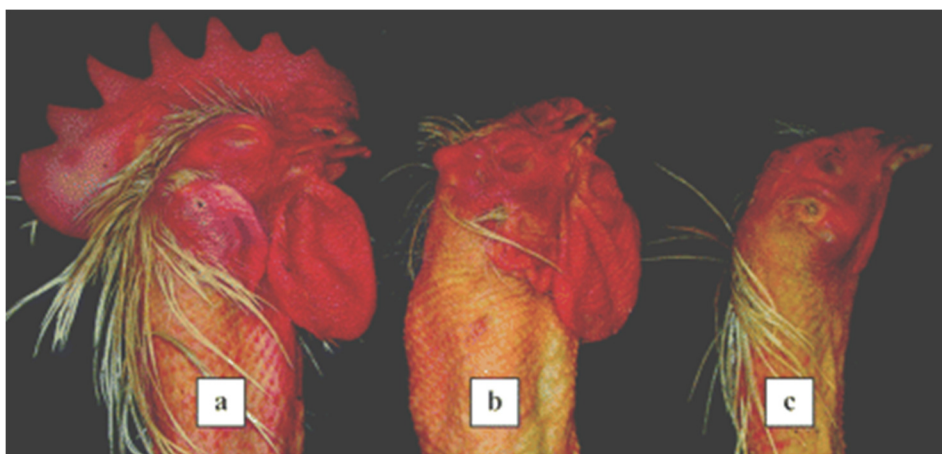


Figura 1. Efectul castrării la cocoș după modelul Berthold¹

În următorul experiment, Berthold a constatat că, atunci când testiculele au fost transplantate în abdomenul cocoșului, funcția sexuală a acestuia a fost în mare parte neafectată.

¹ Aspectul crestei și bărbițelor la cocoș intact (a), parțial caponizat (b) și clapon (c) la abator.

Când păsările supuse experimentului au fost sacrificate și examinate, acesta a constatat că nu existau nici un fel de legături nervoase, decât o vastă rețea de vascularizație formată în cavitatea toraco-abdominală.

Prin aceste experimente, cercetătorul a demonstrat că testiculele acționează asupra sângelui, și că sângele are efect asupra întregului organism

Primul hormon sintetizat, în jurul anilor '30, a fost *dietilstilbestrolul (DES)* a fost, fără nici o îndoială, cel mai cunoscut hormon sintetic.

Biochimistul englez Charles Edward Dodds a fost cel care a conceput acest hormon. Începând cu anul 1946, DES a fost administrat femeilor însărcinate pentru a preveni riscul de a avea un avort spontan.

La animale acest hormon a fost utilizat ca stimulator al creșterii, dar Dodds alerta lumea științifică încă din 1938 de pericolele invenției sale, opunându-se pentru producerea unei pilule anticoncepționale pe bază de DES. Totuși, în pofida acestui avertisment, sute de mii de femei însărcinate au fost tratate cu acest hormon periculos după cel de-al doilea război mondial.

Ficele mamelor care au făcut tratament cu DES în timpul sarcinii, aveau cu 50% șanse mai mici de-a avea la rândul lor o sarcină fără probleme. La acestea, rata avortului spontan în primele patru luni a fost mult mai mare, iar riscul nașterii premature mai crescut. Deasemenea s-a înregistrat și incidența crescută a cancerelor și a endometriozei.

La fiii mamelor tratate cu DES s-a înregistrat frecvența crescută a criptorhidiei, hipospadiasului, iar la aceștia ca adulți, oligospermia. În legătură cu utilizarea hormonilor ca promotori de creștere, prima demonstrație efectelor hormonilor la vacă, a avut loc în 1947, fiind realizat de către cercetătorii de la Universitatea Purdue, USA, folosind dietilstilbestrolul (ca implant subcutanat) la juninci.

S-au observat numeroase efecte secundare (edem vulvar, saltul frecvent pe alte vaci și ultra-dezvoltarea mamară). Mai târziu, oamenii de știință de la Iowa State College au investigat eficacitatea DES administrat pe cale orală, rezultatele fiind îmbunătățirea utilizării hranei și stimularea creșterii, atât la ovine cât și la bovine, precum și mai puține efecte secundare.

În 1954, *US Food and Drug Administration* a aprobat administrarea orală a DES pentru faza de creștere – finisare pentru specia bovină. Trei ani mai târziu, FDA, a aprobat implanturile cu dietilstilbestrol, la bovine.

Cercetările ulterioare au stabilit chiar și doza optimă pentru administrarea *per os*, incidența crescută a reziduurilor de DES în ficat fiind asociată greșelilor de administrare.

Aceste mici erori, în urma cărora se decelau reziduuri, împreună cu rapoartele de adenocarcinom la fiicele mamelor tratate cu DES, pe bază de prescripție medicală în timpul sarcinii, a justificat ca în anul 1972, FDA să elimine de pe piață formulările orale de DES pentru specia bovină, iar în anul 1973, a implantului.

Acest fapt a dus la apariția pe piață de noi condiționări medicamentoase cu efect stimulator. Pe scurt, după „episodul DES”, cronologia evoluției apariției agenților anabolici administrați la bovine, aprobați în SUA, a fost:

1956 – Implanturi de estradiol benzoat / progesteron la tăurași.

1958 – Implanturi de estradiol benzoat / testosteron propionat la juninci.

1968 - formulă orală melengestrol acetat la juninci.

1969 - Implanturi cu zeranol (36 mg) pentru vaci.

1982 – Implanturi silastice cu estradiol pentru vaci.

1984 – Implanturi de estradiol benzoat / progesteron la viței.

În ceea ce privește *testosteronul*, încă din 1929 s-a încercat obținerea unui extract natural de hormon din testiculele de taur, însă doar în 1935, Ruzicka și Wettstein au reușit sintetizarea androstenedionului din colesterol.

În mai 1935, David din grupul Laqueur a obținut în Amsterdam, o componentă cristalină, purificată, din testiculele de taur (10 mg din 100 kg de testicule), pe care a numit-o testosteron (*testo = testicul, ster = sterol, on = cetonă*).

Mai târziu au fost realizate numeroase experimente pe oameni, și s-a demonstrat că testosteronul are o acțiune puternic anabolizantă. Între anii 1948 și 1954 firmele farmaceutice *Searle* și *Ciba* au experimentat sintetizarea a peste o sută de derivați ai testosteronului.

Steroizii au început să fie din ce în ce mai cunoscuți la începutul anilor '60 și să atragă atenția tot mai mult. Primele experimente au arătat că, folosirea steroizilor nu ajută cu nimic la creșterea masei musculare, principala problemă în aceste studii era faptul că doza folosită era prea mică. Pe lângă aceasta, în acea perioadă studiile de nutriție umană, nu prea erau prea bine puse la punct.

În acei ani, Republica Democrată Germană a început un program național, cu scopul de a sintetiza noi compuși anabolici pentru atleții lor de performanță, în timp aceste experimente reprezentând cea mai completă și mai vastă colecție de informații despre steroizii sintetici utilizați la om.

În 1982, Comitetul Olimpic Internațional a pus în aplicare un test pentru depistarea nivelurilor crescute de testosteron din sânge, tocmai în ideea eliminării fraudelor și dopajului în sport. Acest prim test a fost numit "*Testul Testosteron / Epitestosteron*" și consta în măsurarea nivelurilor testosteronului și epitestosteronului (17α -testosteron), iar dacă rezultatele indicau prezența testosteronului în cantități de **6 ori** mai mari decât epitestosteronul, însemna că testosteron suplimentar a fost folosit de către atlet.

Cu toate acestea, Consiliul Olimpic Internațional era cu un pas în urmă deoarece în RDG se efectuaseră deja alte teste, cu un nou tip de testosteron, care era mult mai rapid eliminat din organism.

Metodele germanilor erau așa de avansate încât au rămas nedetectate timp de un deceniu. La începutul anilor '90 aceștia au fost depistați și scandalul imens care a urmat a fost cel care a dat reputația proastă steroizilor anabolizanți, reputație păstrată până în ziua de astăzi. Cu toată această imagine, comunitățile medicale au început să folosească cu succes steroizii pentru creșterea ratei de supraviețuire din rândul bolnavilor de HIV și cancer.

În anul 1996, steroizii au revenit în atenția *mass-media* prin introducerea pe piață a pro-hormonilor de către Patrick Arnold. Primii pro-hormoni comercializați au fost:

- *dehidroepiandrosteronul (DHEA) și*
- *4-androsten-3,17-dion-ul, urmați la scurt timp de*
- *4-androsten-3 β ,17 β -diol,*
- *5-androsten-3 β ,17 β -diol și*
- *5-androsten-3,17-diona.*

În Comunitatea Europeană (C.E.), în anul 1977, în Italia a început „scandalul hormonilor”. Primele semnalări au fost la școlarii din nordul Italiei, care prezentau semnele unei pubertăți premature, cazuri în care, cercetătorii au suspionat prânzurile de la școală, care conțineau carne de la animale care au primit ilegal hormoni de creștere.

Din păcate, la acel moment, nu s-a putut evidenția științific acest lucru, deoarece probele pentru analize, nu mai erau disponibile, dar scandalul a atins apogeul când, în 1980, s-a descoperit prezența dietilstilbestrolului în produsele alimentare, pe bază de carne de mânzat, destinate copiilor.

Până în 1980, utilizarea promotorilor de creștere, atât de natură endogenă cât și exogenă, a fost interzisă în Italia, Danemarca, Olanda și Grecia, dar Germania, cea mai

mare producătoare de carne de vită în C.E., a interzis doar utilizarea exogenă a hormonilor (ex. trenbolon, zeranol).

Alte cinci țări membre, incluzând al doilea și al treilea mare producător de carne, Franța și respectiv Marea Britanie, au permis în continuare utilizarea hormonilor, lucru ce a condus la mai multe dispute între țările membre și cele care nu au impus interdicții, susținând că restricțiile acționează ca bariere comerciale netarifare.

Ca răspuns la protestele publice din 1980 și în combinație cu alte descoperiri cu privire la DES (ex. efectul teratogen și cancerigen), C.E. a început să emită reglementări comunitare. Astfel, prima directivă C.E., în 1980, interzicea utilizarea *stilbenelor* și a *tireostaticelor* în scopul stimulării creșterii la animale, iar în 1981, Consiliul Miniștrilor Agriculturii din Comunitatea Europeană a inițiat un amplu studiu științific despre efectele utilizării estradiolului, testosteronului, progesteronului, trenbolonului și a zeranolului, în producția de carne.

Din 1988, C.E. a interzis utilizarea *17 β estradiolului, testosteronului, progesteronului, zeranolului, trenbolonului și acetatului de melengestrol*, ca stimulatori de creștere la animale. Această interdicție trebuia să se aplice fără discriminare la toate țările din Comunitatea Europeană, precum și pentru importurile provenite din țări terțe, de la 1 ianuarie 1989.

Astfel, țările terțe care doresc să exporte produse din carne de vită în C.E., trebuie să aibă o legislație similară sau să pună în aplicare un program de creștere a animalelor fără hormoni.

Țări din afara Europei, incluzând Statele Unite și Canada, au contestat interdicția utilizării hormonilor la animale, de către Uniunea Europeană (U.E.), iar în urma unui protest al acestora, în 1997, Organizația Mondială a Comerțului (OMC), a concluzionat că decizia U.E. nu este bazată pe dovezi științifice solide și pe o evaluare corectă a riscului, permițându-se totuși U.E. ca în 15 luni să efectueze o evaluare a riscului cu privire la carnea tratată cu hormoni.

Astfel, în 1999, Comitetul Științific al U.E., răspunzător pentru măsurile veterinare legate de sănătatea publică (CSMVSP) a confirmat validitatea avizului său de interdicție, fapt ce i-a nemulțumit pe reclamânți, astfel disputa continuându-se până în prezent

Cuvântul *hormon* derivă din cuvântul grec *hormao (horman)* ceea ce înseamnă a pune în mișcare, a excita, a trezi. Clasic vorbind, un hormon este o substanță sintetizată de glandele endocrine sau de organe, transportat de sistemul circulator pentru a acționa asupra altor țesuturi.

Definiția este foarte limitată, deoarece, un hormon poate acționa asupra celulelor adiacente (acțiune paracrină) sau asupra celulelor unde se sintetizează (acțiune autocrină), fără a intra în circulație.

La vertebrate, reglarea comportamentului, morfogeneza și diferențierea sistemului reproducător este guvernată de steroizii sexuali androgenii, estrogenii, gestagenii, în toate etapele vieții.

Secreția steroizilor sexuali reprezintă particularitatea glandelor genitale, însă acest fenomen nu este specific, deoarece ei pot fi secretați și de placentă și de cortexul suprarenal.

După numărul atomilor de carbon, din structura hormonilor steroizi, aceștia au fost clasificați după cum urmează:

- a). **C-18** (conțin 18 atomi de carbon) - *estrogeni*;
- b). **C-19** (conțin 19 atomi de carbon) - *androgeni*;
- c). **C-21** (conțin 21 atomi de carbon) - *progestageni sau corticoizi suprarenali*.

Pentru diferențierea steroizilor cu C-21 în progestageni și corticoizi se are în vedere prezența la carbonul 11 a unei grupări hidroxil (pentru corticoizi). Toți hormonii steroizi derivă dintr-un precursor comun, colesterolul, un steroid cu 27 atomi de carbon.

Colesterolul este o lipidă sintetizată în multe țesuturi ale organismului animal. Primul pas al steroidogenezei este conversia colesterolului în pregnenolon. Pregnenolonul este apoi convertit la rândul lui în androgeni, apoi în estrogeni.

Până în prezent se cunosc peste **1.500 steroizi biologic activi**, izolați din diverse materiale biologice, sau obținuți prin sinteză. Modificările scheletului steranic, care constituie baza structurii chimice a hormonilor steroizi, duc la dobândirea unor proprietăți aparte ale noului steroid.

Astfel de modificări se semnalează prin adăugarea următoarelor sufixe:

- Sufixul "**an**" indica absența unei duble legături (ex. *oestran, androstan, pregnan*);
- Sufixul "**en**" indica prezența unei duble legături (ex. *androstenu*);
- Sufixul "**dien**" indica prezenta a doua duble legături (ex. *pregnandienul*);
- Sufixul "**trien**" indica existența a trei duble legături (ex. *oestrantrienul*);
- Sufixul "**ol**" remarcă prezenta unei grupări hidroxil (OH)-(ex. *oestriol*);
- Sufixul "**ona**" indica o grupare cetonă în structura (=O)-(ex. *oestrona*).

Izomerii aceleiași substanțe se diferențiază prin indicative speciale: "*alfa*", "*beta*", "*epi*", "*allo*" etc. Prezența a doua sau trei grupări similare în structura unui hormon steroid se

semnalează prin particulele "*diol*", "*diona*", "*triol*", "*triona*" (ex. delta 5-androsten-3-17-diol; delta 5-androsten-3 beta-17 beta-diol).

Particula „*nor*” scrisă înaintea numelui unui steroid (ex. 19- nor-progesteron) semnifică absența grupării metil (-CH₃) la atomul de carbon menționat (în exemplul dat este vorba de C 19), grupare care, în steroidul de origine (în exemplul dat progesteronul), este prezentă. Interacțiunile farmacologice a doi hormoni steroizi administrați simultan depind de o serie de factori. Astfel, într-un amestec estradiol – progesteron, estradiolul în proporție mică favorizează anumite interacțiuni ale progesteronului, în timp ce, în proporție mare inhibă efectele progestative.

Atât efectele de sinergism cât și cele de antagonism pot fi cantitative și calitative:

- *Sinergism cantitativ*: denumim astfel, însumarea aritmetică a efectelor comune , de exemplu, administrarea estradiolului și estronei asupra epiteliului vaginal;

- *Sinergism calitativ*: arată potențializarea efectelor, atunci când tratăm succesiv sau simultan animalele cu estrogeni și progesteron, provocându-se transformarea progestativă a endometrului cu doze foarte mici de gestagen, dacă în prealabil sau concomitent se administrează și estradiol;

- *Antagonism cantitativ*: arată efecte opuse, în care, de exemplu, estrogenii și corticoizii se anulează reciproc (posibilitatea hormonilor corticoizi de a menține în viață animalele suprarenalectomizate este împiedicată prin administrarea concomitentă de estrogeni);

- *Antagonismul calitativ*: desemnează inhibarea efectelor, de exemplu, atrofia testiculară produsă de administrarea estrogenilor la masculi normali poate fi provenită prin tratamentul simultan de steroizi spermatogenici, ca pregnenolona.

Acțiunile manifeste și mascate se pot întâlni fie la un amestec de hormoni sexuali, fie la un singur steroid.

De exemplu, acțiunea manifestă și mascată a testosteronului se poate estompa astfel: la administrarea dozelor mici de testosteron predomină acțiunea estrogenică, cea progestativă fiind mascată; la administrarea dozelor mari de testosteron predomină acțiunea progestativă, cea estrogenică fiind mascată.

Acțiunile contradictorii: hormonii sexuali – androgenii, estrogenii și gestagenii - exercită secreția hormonului stimulant din hipofiză în doze mici și o inhibă în doze mari.

Dacă această acțiune contradictorie este cunoscută de mult sub aspectul său de specificitate - hormonii sexuali acționează numai asupra gonadotropinelor hipofizare.

2. Structură și biosinteza hormonilor

Derivați din colesterol, steroizii constituie un grup omogen, ce are în comun patru cicluri aromatice reunite, din care trei hexagonale (A, B și C) și unul pentagonal (D). ei derivă dintr-o hidrocarbură ciclică – *norestran* sau *ciclopentan-perhidro-fenantrenul* (fig. 2) care intră și în structura sterolilor, acizilor biliari, agliconelor cardiace.

Atomii de C sunt numerotați de la 1 la 17.

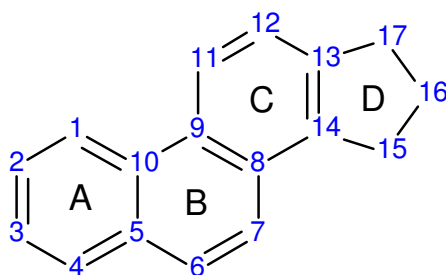


Figura 2. Nucleul ciclopentan-perhidro-fenantren

Această structură are șase atomi de carbon asimetrici în pozițiile 5, 8, 9, 10, 13 și 14. “planul” în care se găsește nucleul steranic determină două regiuni spațiale. Prin urmare, radicalul ce poate substitui carbonul 10, poate fi un hidrogen sau un metil, modificând denumirea moleculei.

Pe lângă nucleul steranic, hormonii steroizi mai au în comun funcții oxigenate, cetonice sau alcoolice, în pozițiile 3, 11, 17 sau 20 și radicali metilați la carbonul 13 și 10 (excepția o fac estrogenii). Modificând gradul de nesaturare și variind radicalii alchilați din pozițiile 17 α , 1 sau 6 sau adăugând derivați halogenați, putem obține un număr mare de compuși.

Astfel, acești compuși pot fi regrupați în cinci mari familii:

- *Progestagenii*
- *Androgenii*
- *Estrogenii*
- *Mineralocorticoizii*
- *Glucocorticoizii*

2.1. Progestagenii

În 1910, Fraenkel demonstrează că ablația unui corp galben după ce a avut loc ovulația, împiedică fixarea ovulului fecundat în uter. În anul 1934 diverși cercetători izolează în stare pură un hormon, a cărui structură a fost denumită progesteron de către Butenandt.

Hormonii progestageni, secretați de corpul galben, cu rol în pregătirea mucoasei uterine pentru fixarea oului, joacă un rol esențial în menținerea sarcinii.

Structura de bază este formată din 21 de atomi de carbon cu un COCH_3 în poziția C17; este vorba despre un nucleu pregnan.

Progesteronul (fig. 3) este cel mai important hormon progestagen natural. Prin sintetizarea acestuia s-a mărit proprietatea anabolică, mai puțin evidentă la cel natural. Printre moleculele obținute, se pot distinge trei familii:

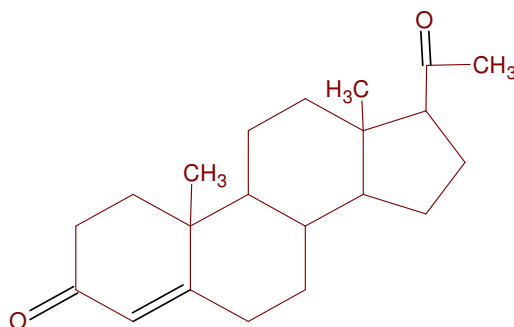


Figura 3. Progesteron

- Derivații de 17 α -hidroxi progesteron, adesea utilizați sub formă de ester acetat, ai căror principali derivați sunt reprezentați de acetat de medroxiprogesteron, acetat de megestrol, acetat de clormadinonă și acetat de melengestrol. Aceste molecule au în plus față de progesteron un radical alchil sau un halogen la C6.

- Derivații de androstan precum etiniltestosteronul sau viniltestosteronul.
- Derivații de estran cum sunt etinodiol sau noretindron.

Unele progestative pot avea acțiune secundară de tip androgenic, ce se poate manifesta sub diverse aspecte: hipertrofia clitorisului, modificări comportamentale și scurgeri vaginale intermitente.

Despre progesteron s-a spus că poate reduce comportamentul agresiv indus de testosteron prin inhibarea formării metaboliților acestuia.

2.2. Androgenii

Hormonii androgeni (fig. 4, 5, 6) sunt substanțe cu structură sterică, care permit dezvoltarea și menținerea caracterelor sexuale masculine, primare și secundare; producând o acțiune virilizantă asupra țesuturilor receptoare și stând la baza instinctului sexual.

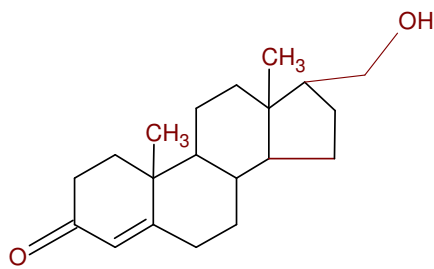


Figura 4. Testosteron

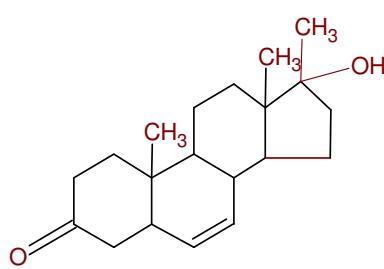


Figura 5. Metiltestosteron

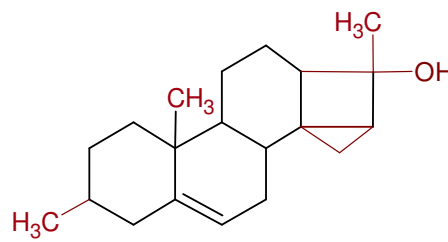


Figura 6. Androstendiol

Testosteronul, principalul reprezentant natural al familiei androgenilor, este secretat primar de celulele *Leydig* din testicul, iar secundar de glanda corticosuprarenală.

Formați din 19 atomi de carbon, androgenii determină atât o acțiune fiziologică cât și una anabolizantă.

Compușii de sinteză care iau naștere aparțin familiilor:

- **derivații de androstan** (*dianabolul, boldenonul, metiltestosteronul*), se diferențiază de testosteron prin dehidrogenarea la pozițiile C1-C2 sau prin adăugarea unui radical metil în poziția 17 α .
- **fluoximesteronul sau 4-clortestosteronul**, au în plus în structură un halogen sau un alcool.
- **derivații de estran**, denumiți și compuși **19-nor**, (ex. *nandrolonul* și *trenbolonul*), contrar testosteronului, nu posedă gruparea metil la C10,.
- **derivații recenți** (ex. *stanozololul* și *danazolul*), au un inel pirazolic, respectiv izoxazolic grefat la C2 și C3, iar *oxandrolonul*, prezintă grupare lactonică inclusă în ciclul aromatic A.

2.3. Estrogenii

În 1923, Allen și Doisy demonstrează posibilitatea inducerii comportamentului specific estrului la femele de șoarece ovariectomizate, prin administrarea injectabilă a unui extract ovarian.

Butenandt, Doisy și Laqueur extrag această moleculă din urina de femeie gestantă, o purifică și o numesc foliculină (astăzi estronă).

Marrion în 1930, Girard în 1932 și Doisy în 1935, izolează estriolul, equilenina și respectiv estradiolul. Structura acestor estrogeni a fost elucidată și parțial elucidată în aceeași perioadă a descoperirii lor.

Estrogenii sunt hormoni gonadali femeli cu o structură alcătuită din 18 atomi de carbon, al căror nucleu aromatic A are o grupare hidroxil.

Aceștia se sintetizează în foliculul ovarian pornind de la androgeni.

Principali reprezentanți sunt estrona (fig. 7) și estradiolul (fig. 8) responsabili de caracterele sexuale secundare și capabili să inducă căldurile.

Pe lângă acest potențial mai posedă un efect anabolizant.

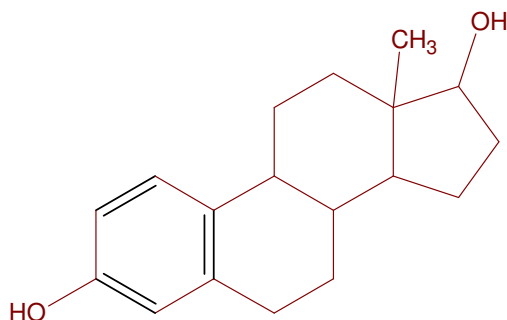


Figura 7. Estrona

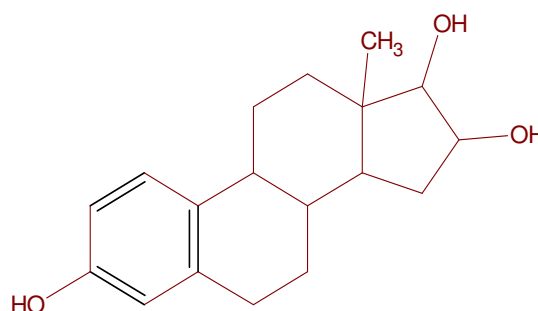


Figura 8. Estradiol

Estrogenii pot fi clasificați în **trei grupe**:

- **derivați de estran**, precum *17 α -etinilestradiolul*, moleculă utilizată în combinație cu un progestagen în contracepție.

- **derivații de stilben** cum este *dietilstilbestrolul*, *dienestrolul* și *hexestrolul*, substanțe utilizate ca stimulatori ai creșterii în anii 1950 și apoi, în urma studiilor, interziși datorită efectului cancerogenic dovedit.

- **derivații de lactona acidului rezorcilic**, dintre care, cel mai cunoscut, *zeranolul*, este inclus în familia mico-estrogenilor, și este o moleculă realizată prin reducerea chimică a *zearalenonei*; aceasta din urmă, cunoscută și ca toxină produsă cel mai frecvent de micetii din genurile *Fusarium* și *Gibberella*, care se dezvoltă mai ales pe grâu și porumb.

2.4. Biosinteza hormonilor steroizi

Biosinteza steroizilor este o cale metabolică de a produce compușii steroidieni din precursori simpli.

Acest procedeu utilizează aceleași sisteme enzimatică și aceleași intermediari comuni pentru toți steroizii. Pare să fie invariabilă la diferitele specii de animale.

Prima etapă de sinteză constă în clivajul lanțului lateral al colesterolului. Apoi, transformarea pregnenolonului în testosteron se poate realiza prin două căi posibile:

- **calea progesteronului** denumită și Δ^4 , se realizează cu precădere în corpul galben.

- *calea dehidroepiandrosteronului (DHEA)* numită și Δ^5 , se realizează cu precădere în testicule, foliculii ovarieni, zonele fasciculate și reticulate ale cortexului suprarenal. Și la nivelul glandelor corticosuprarenale se secretă cantități mari de DHEA.

Acest steroid este conjugat rapid cu o grupare sulfat de către o dehidroepiandrosteron sulfotransferază pentru a forma sulfatu de dehidroepiandrosteron (DHEA-S); această formă conjugată face steroidul mai puțin activ și constituie o formă de depozitare a DHEA, în organism.

Dacă se găsește sub formă liberă, DHEA este transformat în 4-androstenedion, moleculă cu activitate mai importantă, deoarece, reducerea ei determină formarea lui 17 β -testosteron. Cantități mai mici de testosteron se produc și în suprarenală prin același mecanism, însă gonadele rămân locul major de sintetizare.

Un testicul de bărbat adult produce zilnic între 6-10 mg de testosteron.

Reglarea producerii de steroizi sexuali se realizează la nivelul axului hipotalamo-hipofizar. Diverși hormoni peptidici antehipofizari reglează biosinteza hormonilor steroizi prin activarea enzimelor necesare sintezei:

- *LH-ul (hormonul luteinizant)* inițiază sinteza hormonilor sexuali, activând transformarea colesterolului în pregnenolon

- *FSH-ul (hormonul foliculostimulant)* favorizează la femele dezvoltarea foliculară inducând astfel aromatizarea testosteronului în estradiol. La masculi, stimulează activitatea tubilor seminiferi și a celulelor Sertoli.

FSH-ul mai stimulează sinteza de inhibină. Inhibina sau foliculostatina este un hormon peptidic produs de celulele Sertoli testiculare și de celulele ovariene granulare.

Acțiunea sa fiziologică este supresia sintezei de FSH și stimularea spermatogenezei.

Acționează asupra LH-ului numai în cazul unor concentrații suprafiziologice.

Hormonii steroidieni plasmatici, care se găsesc sub formă liberă exercită un retrocontrol negativ direct asupra hipotalamusului (diminuând producerea de GnRH, ce determină o scădere a secreției antehipofizare de LH și FSH) și asupra antehipofizei (determinând o scădere a secreției de LH).

Administrarea steroizilor sexuali acționează asupra secreției endogene a celor trei hormoni enumerați mai sus. Biosinteza hormonilor steroizi naturali este prezentată în **figurile 9. și 10.**

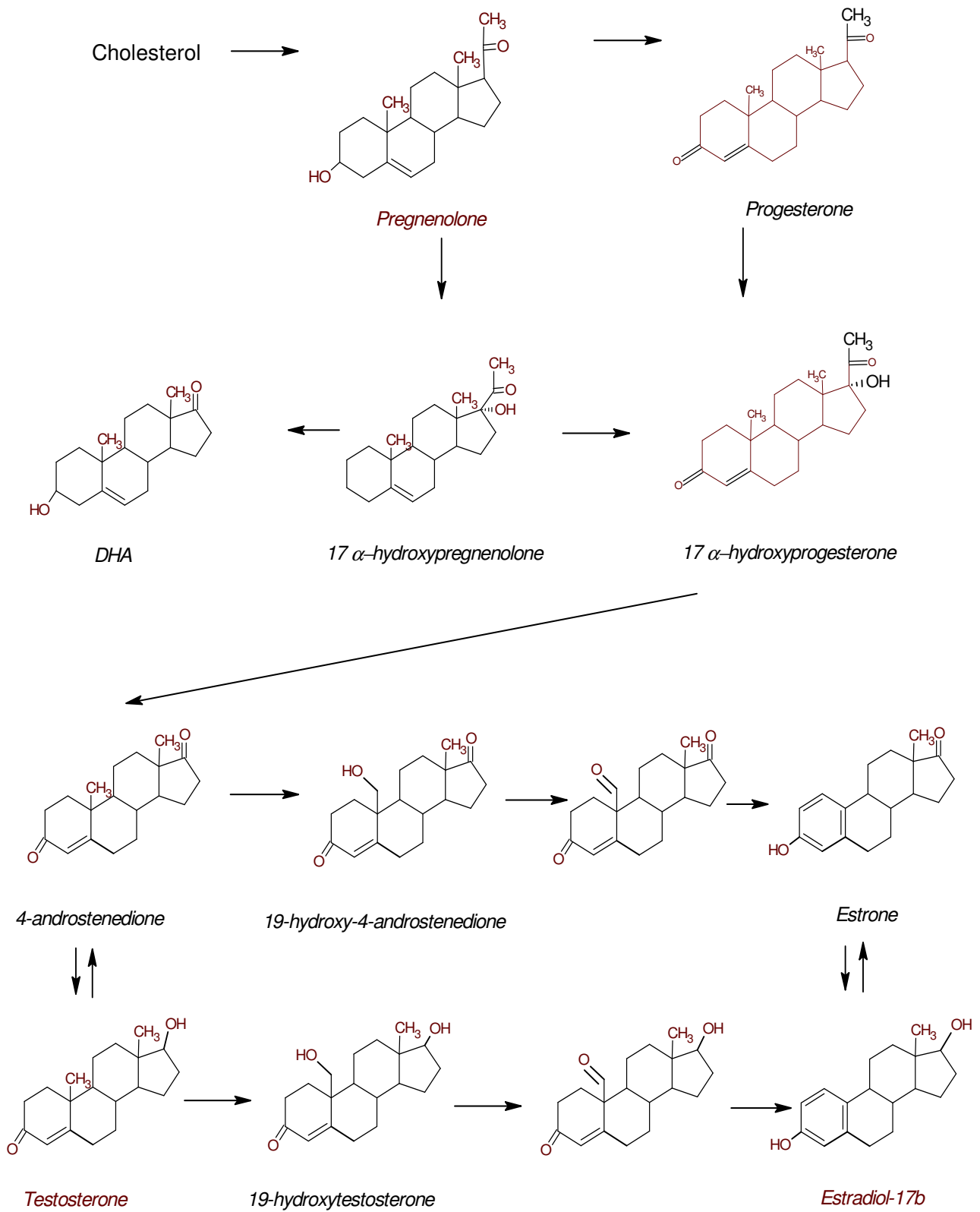


Figura 9. Biosinteza estrogenilor

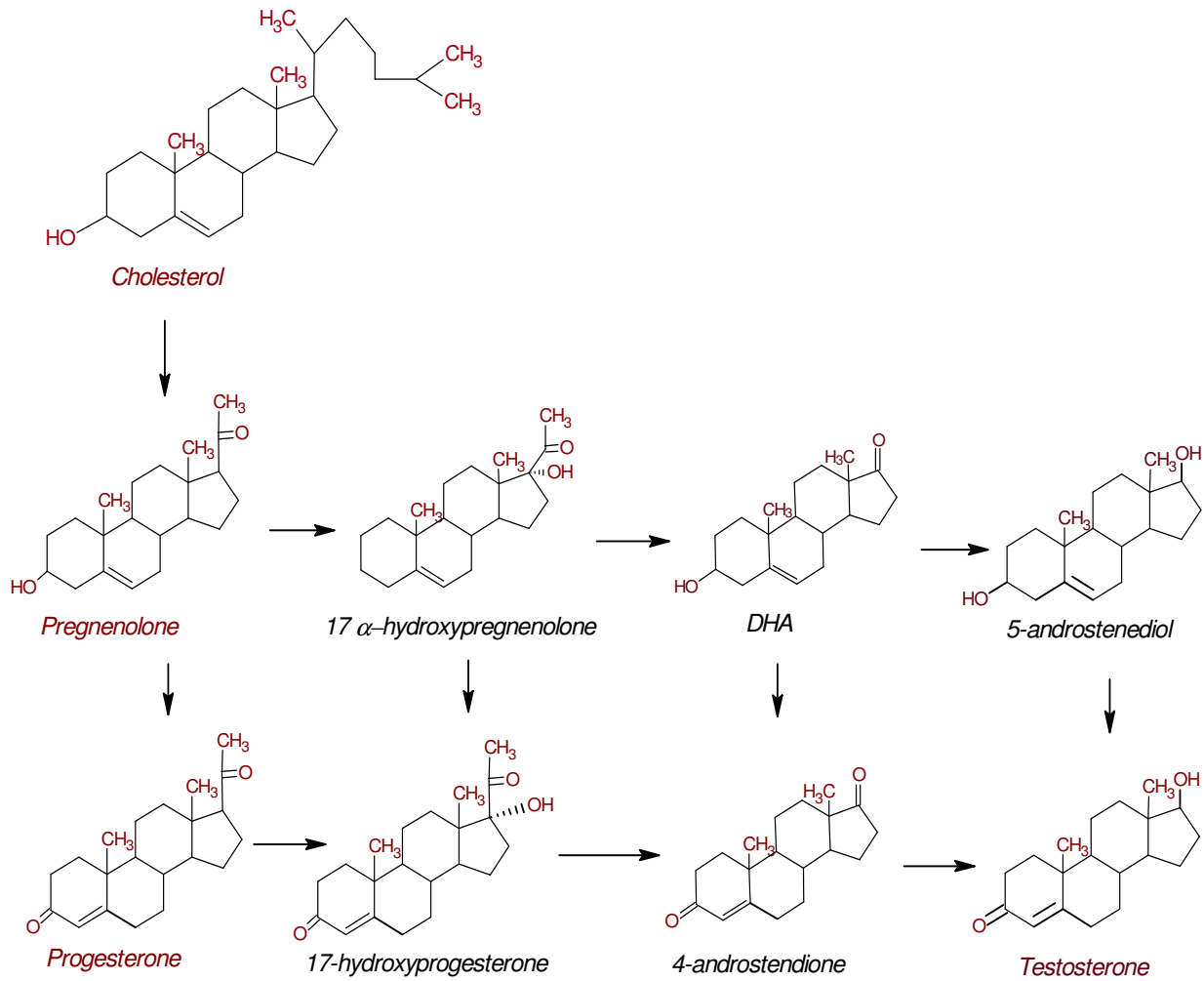


Figura 10. Biosinteza androgenilor

3. Metabolismul hormonilor

3.1. Schema generală

Metabolizarea are loc, de regulă, după acțiunea farmacodinamică a medicamentului, dar în unele cazuri, substanța activă ia naștere în urma transformării metabolice.

Scopul procesului de metabolizare este, în general creșterea polarității substanței și a hidrosolubilității acesteia, măbind eliminarea renală și micșorând absorbția tubulară.

Se cunoaște că atât pe cale renală, cât și pe cale biliară, sunt excretați compuși polari. Metabolismul se desfășoară în două etape: biotransformarea și conjugarea.

În organism, hormonii steroizi pot suferi reacții de biotransformare, catalizate de către enzime specifice.

Adesea, produșii rezultați obțin o polaritate și o hidrosolubilitate superioară compușilor inițiali. Metabolii rezultați își pierd, în general, o mare parte din activitatea lor biologică.

Procesul de transformare este considerat ca fiind unul de detoxificare pentru organism. Catabolismul hormonilor steroizi, nu conduce însă, la distrugerea completă a nucleului steric.

Din contră, structura policiclică este păstrată, iar transformările se limitează la reacțiile ce implică grupările prezente pe nucleul steric.

Ficatul este locul principal unde au loc reacțiile de biotransformare (fig. 11), care se împart în două categorii:

- **reacțiile de primă fază** sau de funcționalizare: acestea sunt asigurate prin intervenția enzimelor, o parte dintre ele intervenind și în anabolismul steroizilor. Produșii rezultați pot prezenta o anumită activitate biologică.

- **reacțiile de faza a doua** sau de *conjugare*: ele se realizează pe diferite grupări funcționale ale metabolitului sau ale compușilor rezultați în prima fază.

Acestea constă în adăugarea grupărilor sulfat sau glucuronil pentru a facilita eliminarea compușilor din organism. superfamilia citocromului P450 (CYP) este sistemul major implicat în reacțiile tipice fazei I, în special în metabolizările oxidative.

Fiziologic, participă la sinteza și metabolizarea a numeroși compuși endogeni, printre care hormonii steroizi și prostaglandinele.

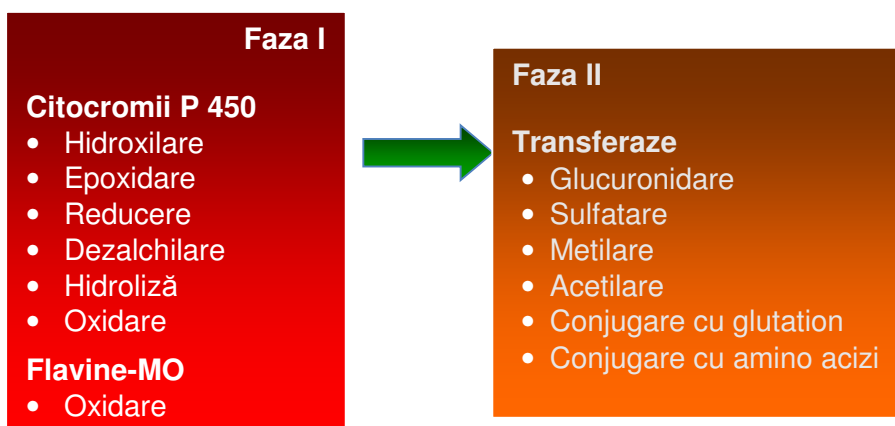


Figura 11. Reacții de biotransformare

3.2. Metabolismul de faza întâi

Reacțiile de oxidare

Sterozii care posedă o grupare alcool în poziția 17 pot suferi o reacție de *oxidare* de către 17 β -hidroxisteroid oxidoreductază ce conduce la 17 ceto-sterozii. Se mai pot produce *hidroxilări* asupra carbonilor din pozițiile 6, 15, 16 sau 2 și 4 pentru fenol-sterozii.

Acest tip de reacție crește semnificativ hidrofilia moleculei, iar prezența grupărilor hidroxil favorizează apoi reacțiile de conjugare ale metabolismului de fază a doua.

Reacțiile de reducere

În principal, *transformarea cetonă în alcool* se observă în pozițiile 3 și 17 datorită acțiunii unei hidroxisteroid oxidoreductaze și a NAD⁺ sau NADP⁺ ca și coenzime. Această reducere a funcției cetonă în alcool determină formarea a două tipuri de derivați în funcție de poziția grupării hidroxil (α sau β).

Un alt tip de reducere este *hidrogenarea dublelor legături* care pot avea loc asupra pozițiilor 4-5 ale moleculei sub acțiunea unei 5-reductaze cu co-factor NADPH. Această transformare conduce la formarea a doi derivați, anume 5 α sau 5 β -androstan. Compușii 5 α prezintă încă activitate androgenică spre deosebire de cei 5 β .

Reacția de epimerizare

Poate avea loc *asupra moleculelor care au un hidroxil în poziția 17 β* . Această reacție are loc în doi timpi, mai întâi o 17 β -hidroxisteroid oxidoreductază transformă 17 β -OH în 17-cetonă, apoi cetona este redusă la alcool în poziția 17 α de către eritrocite.

Reacția de scindare a lanțului lateral

Lanțul lateral în poziția 17 poate fi eliminat la compușii cu 21 atomi de carbon.

Reacția are loc în două etape sub acțiunea unei 17 α -hidroxilaze, apoi unei 17,20-desmolaze având drept cofactor NADPH. 4-androstenedion poate fi astfel format plecând de la progesteron.

3.3. Metabolismul de fază a doua

Reacțiile de conjugare numite și de faza a doua sunt biotransformări în cursul cărora grupările polare, și anume de tip glucuronil sau sulfat se vor fixa la grupările funcționale ale hormonilor steroizi sau ale metaboliților de fază întâi. Prin conjugare (fig. 12.) se favorizează eliminarea hormonilor din organism, în general, pe cale urinară sau biliară.

Totuși, în anumite cazuri, sulfo-conjugarea poate reprezenta un mijloc de transport specific spre celulele țintă.

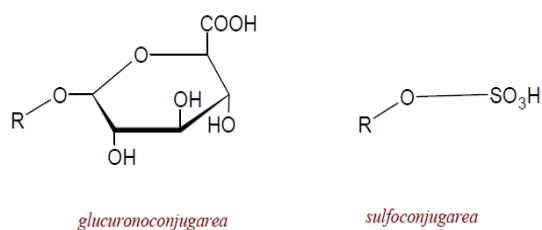


Figura 12. Glucurono- și sulfoconjugarea

Glucurono-conjugarea reprezintă un mecanism de conjugare predominant pentru hormonii steroizi. Procesul constă în *grefarea unui derivat glucidic* (acidul glucuronic) activat de către acidul uridin-difosfat-glucuronic (UDPGA). În principal, această etapă are loc asupra hidroxililor situați în poziția 3 și 17 a steroizilor. Astfel, androgenii 3 α -hidroxi (androsteron, etiocolanolon) sunt conjugați sistematic cu acidul glucuronic indiferent de configurația hidrogenului din poziția 5 (5 α sau 5 β).

Compușii 3 α -O- β - glucuronizi sunt principalii metaboliți ai steroizilor androgenici.

Hormonii care au o grupare hidroxil în poziția 17 β se mai pot conjuga cu acidul glucuronic, obținându-se astfel compuși 17 β -O- β -glucuronizi.

Maume și col. au scos în evidență prezența formelor glicozide ale lui 17 β -estradiol în ficatul de bovină, precum și forme de 17 β -estradiol-17-glicozid-3-glucuronid în țesutul muscular și ficatul aceluiași animale. Sulfatarea steroizilor are loc în majoritatea țesuturilor, deși cea mai mare activitate se găsește în glandele suprarenale, rinichi, creier, etc.

Sulfo-conjugarea are loc, la rândul ei, principal asupra grupărilor hidroxil situate în pozițiile 3 și 17 ale ciclului carbonic. Înainte de a se produce această reacție, ionii sulfați sunt activați de către fosfoadenozin fosfosulfat (PAPS). Androgenii 3 β -hidroxi (DHEA) sunt conjugați în principal sub forma sulfat. Anumiți compuși androgenici 17 β -hidroxi mai pot fi conjugați sub forma sulfat. Nu toți steroizii anabolici sau metaboliții acestora sunt excretați sub formă conjugată. Palme și col. (1996) au demonstrat că în fecale, majoritatea metaboliților steroidici au fost excretați sub formă neconjugată, iar în sânge sau urină erau prezenți în formă conjugată.

4. Farmacocinetica hormonilor steroizi

4.1. Absorbția

Calea orală este adesea cea mai simplă cale de administrare la animal. Hormonii steroidieni se absorb rapid și complet. La animal, efectul maximal anabolizant al compușilor precum estradiol, testosteron sau DES, se obține pentru o doză de 20 mg administrați zilnic și pentru 0,50 mg acetat de melengestrol.

Administrarea unei asemenea cantități se explică prin faptul că aceste molecule, după digestie, suferă o absorbție rapidă în vena portală; efectul primului pasaj constă într-o degradare rapidă. Apoi, doar o mică cantitate persistă în sistemul circulator.

De aceea, rezultă că cel mai des, hormonii steroizi naturali sunt aproape inactivi pe cale orală. Din acest motiv, industriile farmaceutice au căutat să modifice din punct de vedere chimic moleculele pentru a întârzi viteza de absorbție și catabolismul.

De exemplu, eficacitatea lui 17 α - metiltestosteron administrat pe cale orală este de patru ori superioară decât cea a moleculei de testosteron. În cazul unei administrări parenterale, un steroid este absorbit rapid.

De exemplu, esterificarea radicalilor hidroxil la carbonul 3 sau la 17, crește efectul steroidului prin prelungirea duratei de acțiune.

Esterificarea diminuează polaritatea moleculei, îi crește solubilitatea în soluția de injectat și încetinește eliberarea substanței active în circulație. Viteza de absorbție este cu atât mai lentă cu cât lanțul carbonat al acidului gras grefat, este mai lung.

Administrarea steroizilor pe cale intravenoasă sau intramusculară, precum și sub formă de implant subcutanat a fost o tehnică utilizată în USA.

În acest fel, se eliberează doze eficiente de hormoni de ordinul microgramelor, timp îndelungat, de la 60 la 100 de zile.

Dacă steroizii sunt administrați sub formă de esteri (cel mai adesea injectabil), esterazele din plasmă hidrolizează esterul rapid, după absorbție.

Viteza de hidroliză depinde de natura acidului, dar în orice caz, această etapă este mult mai rapidă decât absorbția esterului de la locul de administrare.

Timpul de înjumătățire al hidrolizei este cuprins între un minut și două ore.

Disponibilitatea steroidului cu privire la organele țintă, depinde de această etapă, de resorbție.

4.2. Transportul

După ce are loc hidroliza enzimatică, molecula este vehiculată de plasmă sub formă liberă sau legată de proteinele de transport (fig. 13).

Legătura dintre proteină și steroid asigură protecție contra tuturor atacurilor enzimatice din circulație. Anumite proteine posedă un rol specific, adică au o puternică afinitate pentru un număr mic de steroizi, astfel, capacitatea lor de transport fiind slabă. Este cazul transcortinei sau proteinei ce leagă corticosteroizii (CBG), care transportă moleculele cu 21 de atomi de carbon, adică progestagenii și corticoizii. Androgenii și estrogenii se fixează la Sex Binding Protein (SBP). Atunci, când proteinele specifice sunt saturate, steroizii pot să se lege la albumine, capabile să transporte un număr mare de molecule.

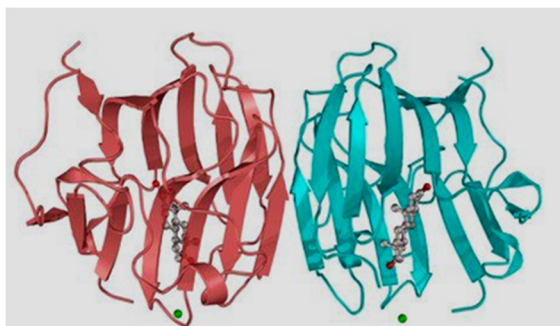


Figura 13. Globuline de legare a hormonilor sexuali²

Legarea la proteinele plasmatică are loc foarte repede și de manieră reversibilă. Un echilibru se stabilește, la fiecare modificare a concentrației formei libere, corespunde o schimbare proporțională a concentrației acesteia. Această legătură la proteinele plasmatică are o importantă semnificație fiziologică, deoarece este concentrația formei libere ce condiționează intensitatea efectului, deoarece este singura ce poate traversa peretele celular și modifica sinteza proteică.

Dacă concentrația plasmatică liberă a unei molecule, se diminuează ca urmare a bioconversiei sau eliminării la nivel renal, aceasta se eliberează de proteinele plasmatică. De fapt, aceste legături determină o rezervă, care diminuează intensitatea acțiunii, dar prelungeste durata acesteia prin încetinirea etapelor de degradare și eliminare.

Timpul de înjumătățire plasmatic caracterizează persistența în organism a unei substanțe. Rămânerea în circulație a steroizilor este în general scurtă și nu depinde de doza administrată. Eliminarea din circulație este cuprinsă între 30 și 100 de minute fiind cu atât mai scurtă cu cât legătura dintre steroid și proteina de transport este mai mică.

² Model molecular a două globuline de legare a hormonilor sexuali ce au hormoni sexuali încorporați [roz și turcoaz). Globulina de legare a hormonilor sexuali (SHBG) este o glicoproteină ce se leagă, în special, de testosteron și de estradiol. SHBG este produsă de către celulele ficatului, creierului, uterului, placentei și vaginului. Aceasta este eliberată în sânge, unde se leagă de hormoni, inhibând absorbția lor de către celule. Nivelurile de SHBG influențează biodisponibilitatea hormonilor sexuali și efectul acestora asupra organismului.

4.3. Modul de acțiune

La nivel celular, modul de acțiune al steroizilor este foarte bine cunoscut. Moleculile circulă în plasmă spre celulele țintă, penetrează prin difuziune în acestea și se fixează apoi pe receptorii specifici (fig. 14), care există în nucleu sau citoplasmă. Acest receptor, este o proteină intracelulară, capabilă să recunoască foarte specific steroidul pe care îl leagă cu o afinitate mare. Apoi, receptorul activat interacționează cu un loc acceptor din ADN (elementul de răspuns hormonal: HRE) Această fixare determină o reglare a transcripției și modifică sinteza ARNm; acțiunea genomică induce o modificare a proteinogenezei.

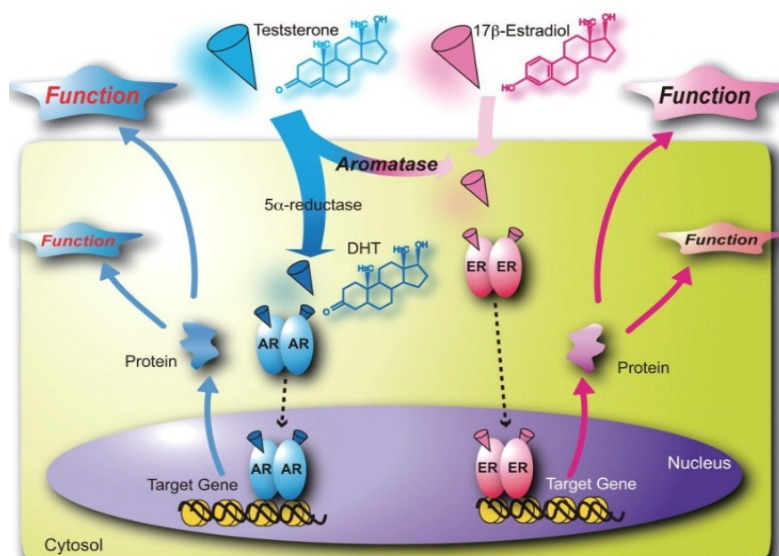


Figura 14. Mecanismul molecular de acțiune al hormonilor steroizi sexuali³

La nivel tisular, în cazul efectului anabolizant, androgenii se leagă de un receptor intracelular de la nivelul musculaturii striate scheletice, unde stimulează în mod direct biosinteza proteică.

Efectul androgenic mai poate apărea și datorită deplasării glucocorticoizilor de la receptori sau datorită unei represiuni a efectului acestora, ce determină o diminuare a efectului catabolic. Androgenii mai intervin și în modificarea metabolismului glucido-lipidic și în stimularea hematopoiezei. Estrogenii prezintă o cale directă, se fixează de receptorii androgenici, chiar dacă afinitatea față de aceștia este de 10 ori mai slabă, sau una indirectă, prin intermediul sistemului neuro-endocrin implicat în mecanismele de creștere. În acest caz, se presupune că estrogenii pot mări eliberarea factorilor hipotalamici de stimulare a sintezei hormonului de creștere sau pot modifica sensibilitatea hipofizei la acești factori. Progestagenii au un mod de acțiune similar estrogenilor, prin fixarea directă pe receptorii citoplasmatici ai androgenilor.

³ Hormonii steroizi se leagă de receptorii specifici, iar complexul format acționează ca factor de transcripție a unor gene specifice

5. Efectele biologice ale steroizilor la animale

Activitatea biologică a hormonilor steroizi se manifestă prin numeroase efecte fiziologice, printre care și acțiunea anabolizantă.

Unii autori, pentru a aprecia activitatea anabolizantă a moleculelor cu structură învecinată, au propus o evaluare în funcție de un alt efect, anume, activitatea miotropică. Această activitate poate fi măsurată cu ajutorul unui test fiziologic pe șobolanul castrat, căruia i s-a administrat un steroid și i se vor măsura doi parametri.

Activitatea anabolizantă a substanței administrate este proporțională cu creșterea în greutate a mușchiului ridicător al anusului.

Activitatea androgenică poate fi calculată prin măsurarea variațiilor de greutate ale veziculelor seminale și a altor organe țintă pentru androgeni.

Raportul celor doi parametri este proporțional cu activitatea miotropică. Acesta este de: **1** pentru testosteron, **5-16** pentru nandrolon și respectiv de **5-20** pentru stanozolol.

5.1. Efectul anabolizant

Activitatea anabolizantă a hormonilor androgeni a fost demonstrată pentru prima dată de către Murlin încă din anul 1935, apoi de către Kochakian în 1948.

În studiile realizate, aceștia au reușit să amelioreze bilanțul azotat și creșterea în greutate prin administrarea testosteronului la pacienții al căror bilanț azotat era negativ (bătrâni, subiecți cancerosi).

Prin urmare, substanțele anabolizante au fost definite în mai multe reprize.

După Organizația Mondială a Sănătății (OMS) și Organizația pentru Alimentație și Agricultură (FAO), se consideră substanță anabolizantă, orice substanță capabilă să amelioreze bilanțul azotat al organismelor animale prin creșterea anabolismului protidic.

În legislație, o substanță anabolizantă reprezintă o substanță a cărei administrare determină stimularea biosintezei proteice.

Administrarea substanțelor anabolizante (de exemplu, 20 mg 17 β -estradiol + 140 mg acetat de trenbolon la 10 săptămâni de viață) antrenează fixarea sub formă de proteine, azotul eliminându-se prin urină, în mod normal.

Pierderea azotului poate fi diminuată cu 50% când substanța anabolizantă atinge maximum de acțiune (în săptămâna treisprezece).

5.2. Efectul sexual

În mod fiziologic, testosteronul condiționează dezvoltarea sexuală a masculului (dezvoltarea testiculelor și gametogeneza) și este responsabil de apariția caracterelor sexuale secundare în timpul pubertății (la om, de exemplu, pilozitatea pubiană și axilară, modificarea penisului, schimbarea tonalității vocii, etc.). androgenii mai pot exercita o acțiune anti-estrogenică ce are drept consecință la femeie, supresia ovulației.

Estrogenii favorizează dezvoltarea caracterelor sexuale feminine, printre care maturarea foliculară, proliferarea mucoasei endometriale, modificări histologice ale mucoasei vaginale și dezvoltarea glandei mamare.

Progesteragenii, împreună cu estrogenii, determină faza de secreție a endometrului și favorizează instalarea, nidația și continuarea gestației.

5.3. Mecanisme de acțiune

5.3.1. La nivel celular

Hormonii sunt molecule purtătoare de mesaje pentru celulele țintă, adaptate în acest scop prin diferențiere genetică. Modul de acțiune al hormonilor la nivelul celulelor țintă se realizează prin intermediul receptorilor celulari specifici fiecărui hormon. În prezent sunt cunoscute două modele de acțiune primară a diferiților hormoni asupra celulelor țintă:

- modelul cu receptor fix sau cu receptor pe membrană;
- modelul cu receptor mobil sau receptor citoplasmatic.

Modelul de acțiune cu receptor citoplasmatic sau cu receptor mobil este specific hormonilor steroizi (sexuali și corticoizi).

La nivel celular, modul de acțiune al substanțelor anabolizante este bine cunoscut. Steroizii circulă în plasmă spre țesuturile țintă, penetrează prin difuziune în celule și se fixează pe receptorii specifici care există în nucleu sau în citoplasmă.

Receptorul este o proteină intracelulară, capabilă de recunoașterea foarte specifică a steroidului, care se va lega de acesta cu o afinitate foarte mare. Apoi, receptorul activat va interacționa cu un loc acceptor al ADN-ului (element de răspuns hormonal).

Această fixare provoacă o reglare a transcripției și modifică sinteza ARNm.

Acțiunea genomică induce consecutiv o modificare a proteinogenezei. Când transcripția nucleară (sinteza ARNm) a fost inițiată, complexul hormon-receptor este eliberat din situsurile receptoare.

5.3.2. La nivel tisular

Dacă ne interesează efectul anabolizant, androgenii se leagă la un receptor intracelular de la nivelul musculaturii striate scheletice și stimulează în mod direct biosinteza proteică. Se poate observa apoi o creștere semnificativă a greutateii musculaturii scheletice și a diametrului fibrei musculare.

Efectul androgenilor ar putea proveni și din deplasarea glucocorticoizilor din receptorii specifici sau din represiunea efectelor lor, ceea ce ar putea diminua efectul lor catabolic. Printre alte acțiuni se mai numără și influențe asupra metabolismului glucido-lipidic și stimularea hematopoiezei.

Estrogenii par și ei să prezinte un mod de acțiune direct, probabil, prin fixarea pe receptorii androgenici, chiar dacă afinitatea lor pentru acești receptori este de zece ori mai slabă, fie indirect, prin intermediul sistemului neuro-endocrin implicat în mecanismele de dezvoltare. În acest caz, se presupune că estrogenii ar putea stimula eliberarea factorilor hipotalamici de stimulare a sintezei hormonilor de creștere sau ar putea mări sensibilitatea hipofizei la acești factori. Progestagenii au un mod de acțiune mai complex, aceștia putându-se fixa în mod direct pe receptorii citoplasmatici ai androgenilor.

5.3.3. Relația structură – activitate

Activitatea unei substanțe cu acțiune anabolizantă, ca majoritatea efectelor biologice e legată de structura sa. Această particularitate a fost studiată atât pentru androgeni cât și pentru estrogeni.

De exemplu, activitatea estrogenică a unei substanțe nu depinde neapărat de nucleul steranic, ci de existența combinată a anumitor funcții și de dispunerea specifică a structurii compusului în spațiu. În cazul estrogenilor activitatea depinde de:

- nucleul aromatic cu C3-OH este esențial pentru activitate;
- structura steroidală nu este esențială pentru activitate;
- alchilarea nucleului aromatic scade activitatea;
- gruparea 17 β -hidroxil cu o distanță constantă de la C3-OH este esențială pt. activitate;
- structura dintre cele două grupări hidroxil trebuie să fie hidrofobică;
- nesaturarea nucleului aromatic B scade din activitate;
- pozițiile 17 α și 16 când se modifică cresc activitatea.

Activitatea gestagenilor este influențată de:

- nucleul steroidian este esențial pentru activitate;
- prezintă o anumită activitate androgenică;
- îndepărtarea C19-CH₃ crește activitatea;
- nesaturarea nucleului B sau C crește activitatea;
- îndepărtarea grupării cetonice anihilează activitatea androgenică.

În cazul androgenilor, testosteronul este considerat a avea cea mai mică activitate androgenică-anabolică. Pentru a maximiza eficiența steroizilor anabolizanți (fig. 15) a căror structură de bază este, de obicei, testosteronul, acesta poate suferi modificările:

1. esterificare la gruparea 17 β -hidroxil;
2. alchilare în poziția 17 α , sau
3. modificări ale carbonilor din pozițiile 1, 2, 9 sau 11, în structura steroidului.

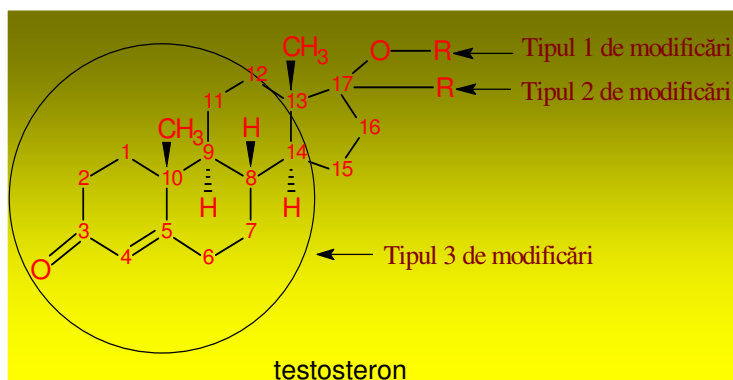


Figura 15. Relația structură – activitate

Pentru androgeni:

- nucleul steranic este esențial pentru activitate;
- oxigenarea în pozițiile C3 și C17 cresc activitatea;
- oxidarea C3 la carbonil elimină activitatea;
- esterificarea la C17 prelungeste activitatea;
- substituția în poziția 17 α dă compusului activitate orală.

5.4. Terapeutică veterinară

Hormonii sunt biocatalizatori endogeni care sunt eliberați de glandele endocrine și au un rol specific în reglarea funcțiilor organismului. Întreg organismul, deci și sistemul endocrin, este legat de hipofiză și subordonat acesteia (“creier glandular”). La rândul ei, hipofiza este dependentă de scoarța cerebrală prin hipotalamus. La un loc, hipofiza și sistemul nervos coordonator alcătuiesc sistemul neuro-hormonal.

Hipotalamusul controlează activitatea funcțională a hipofizei anterioare prin sinteza și eliberarea hormonilor specifici cu acțiune de stimulare și de inhibare a eliberării hormonilor hipofizari; aceștia sunt transportați către hipofiză pe calea sistemului port hipotalamo-hipofizar.

Hormonii cu acțiune stimulatorie (hormonii de eliberare) sunt sintetizați în neuroni hipotalamici specifici, care acționează asupra rețelei de capilare a sistemului port hipotalamic. Activitatea neuronilor implicați în sinteza hormonilor stimulatori se află la rândul ei sub controlul neurotransmițătorilor.

Acești neurotransmițători se găsesc în hipotalamus și includ noradrenalina, adrenalina, dopamina, 5-hidroxitriptamina, acetilcolina și histamina. În plus, există o serie de alte substanțe, cum ar fi substanța P, encefalinele, endorfinele și neurotensinele, care, împreună cu prostaglandinele, sunt implicate în eliberarea hormonilor hipotalamici și implicit, în funcționarea hipofizei.

Spre deosebire de enzime, care sunt tot biocatalizatori proprii ai organismului și vitamine, hormonii nu intră direct în reacții biochimice, ci dirijează aceste reacții pentru a se ajunge în metabolism la efecte fiziologice asemănătoare din acest punct de vedere cu sistemul nervos. Deosebirea constă în faptul că sistemul nervos dirijează metabolismul pentru o durată scurtă de timp pe când hormonii fac același lucru dar pentru un timp mai îndelungat.

Factorii de mediu, atât cei externi (cum ar fi fotoperioada, temperatura și feromonii) cât și cei interni (hormonii steroizi sexuali) influențează controlul exercitat de sistemul hipotalamo-hipofizar asupra gonadelor. Ambele categorii de factori (interni și externi) afectează funcțiile hipotalamice și mediază efectele acestora, inițial prin intermediul a numeroși neurotransmițători (de exemplu, steroizii își exercită efectele tip feedback asupra eliberării de gonadotropine probabil prin alterarea sintezei și / sau a eliberării de catecolamine). Insuficiența hormonală sau lipsa hormonilor se caracterizează prin tulburări care pot fi eliminate doar prin hormonoterapie.

Rezultate superioare pot fi atinse cu preparatele sintetice (mai active) caracterizate prin formule chimice apropiate în general de structura chimică a hormonilor naturali. În practica veterinară, hormonii și preparatele endocrine sunt utilizate nu numai în tratamentul de substanță, ci și pentru activitatea de elecție (acțiunea asupra uterului a ocitocinei, acțiunea cardioexcitatorie a adrenalinei).

Hormonii pot să constituie o alternativă terapie valoroasă și pentru afecțiunile neendocrine.

5.4.1. Hormonii hipofizari

Lobul anterior al hipofizei elaborează:

- FSH,
- LH,
- ACTH,
- STH,
- TSH,
- para-TSH,
- hiperglicemiant.

Lobul posterior produce:

- ocitocină,
- vasopresină,
- melanofor (intermedio-hipofizar).

Toți acești hormoni secretați de hipofiză se pot folosi în terapeutică, doar prin uz parenteral. Se cunosc și produși sintetici sau preparate de origine hipofizară care sunt utilizate mai frecvent în medicina veterinară. Hormonii sferei reproductive de interes practic sunt:

- GnRH
- Hormonii anterohipofizei
- Hormonii posterohipofizei
- Gonadotrofinele placentare
- Steroizii sexuali
- Corticosteroizii
- Prostaglandinele
- Contractoarele uterine
- Spasmoliticele uterine
- Relaxina
- Melatonina

Hormonul de eliberare al gonadotropinelor (*Gonadotropin Release Hormon*)

GnRH este un decapeptid care a fost descoperit în regiunile eminentei mediene, regiunea chiasmei optice și regiunea supra-chiasmatică a hipotalamusului. GnRH-ul și

substanțele înrudite din punct de vedere structural sunt localizate de asemenea în uter și ovare.

GnRH *acționează* prin legarea la receptorii specifici ai celulelor gonadotrope din anterohipofiză, stimulează creșterea legării calciului, activarea *proteinkinazei C* și creșterea mobilizării inozitol fosfolipidelor, ceea ce conduce la sinteza și eliberarea de LH și FSH.

Agoniștii de GnRH se leagă de receptorii pentru GnRH, ceea ce are drept rezultat creșterea activității biologice datorate scăderii procentului de degradare și creșterii afinității pentru receptor.

GnRH are o viață biologică *foarte scurtă* (7-12 minute) și este metabolizat rapid de către peptidazele anterohipofizare, care scindează legăturile peptidice dintre pozițiile șase și șapte și din poziția nouă. Efectele GnRH asupra eliberării de LH și FSH sunt influențate de:

1. doza și calea de administrare;
2. statusul endocrin al animalului și momentul instituirii tratamentului;
3. frecvența administrării injecțiilor

Injecția unei cantități crescute, unice, de GnRH în timpul fazei foliculare a ciclului estral stimulează apariția ovulației 24-48 ore mai târziu. Utilizările posibile în practica veterinară sunt următoarele:

1. *injecția GnRH la sfârșitul unui program de sincronizarea ovulației cu prostaglandine sau progestine, în ideea obținerii unui control cât mai precis al momentului ovulației și prestabilirea momentului inseminării artificiale;*

2. *depășirea problemelor legate de întârzierea ovulației la vacile de lapte, la care apariția sindromului se presupune că ar cauza rate reduse ale concepției, în special în cazul vacilor cu producții ridicate, care au fost inseminate în intervalul de 60 de zile post-partum;*

3. *injecția iepelor în perioada estrului pentru a permite sincronizarea ovulației și o acoperire mai precisă, în vederea maximizării ratelor de concepție; și*

4. *injecția vacilor în momentul inseminării pentru a crește rata concepției. Această abordare a avut rezultate echivoce până în prezent, iar rata succesului poate fi mai mare la vacile care prezintă reîntoarceri la estru pentru a treia sau a patra oară.*

Injecția vacilor sau a vițelelor cu o doză ridicată, unică de GnRH este realizată numai în momentul în care a fost detectat un chist foliculinic. GnRH-ul va provoca o mai mare eliberare de LH și FSH la vacile aflate sub influența estrogenilor.

Această eliberare va conduce, la luteinizarea chistului și la producerea consecutivă de progesteron de către structura luteinizată, care va regresa în general în următoarele 14-18

săptămâni. Majoritatea animalelor tratate manifestă estrul și ovulează la aproximativ trei săptămâni după injectare.

Pentru **a grăbi** apariția estrului la aceste animale, administrarea de GnRH poate fi urmată după 7 zile de administrarea unei doze luteolitice de prostaglandină (PG) F_{2α}, estrul apărând la 10 zile după tratamentul inițial cu GnRH.

Administrarea dozelor mici de GnRH (la intervale de 1-2 ore, timp de 2-10 zile) la femelele animalelor de fermă aflate în anestrul rezultă în stimularea dezvoltării foliculare, apariția estrului și a ovulației. Această metodă s-a dovedit eficientă la *oile* aflate în anestrul, la *vacile* post-partum furajate corespunzător și care sunt pe punctul de a relua activitatea ciclică a ovarelor, la *femelele prepubere* și la *iepele* aflate în anestrul.

În tabelul 1. sunt redate principalele considerente farmacologice pentru controlul ovulației la animal.

Tabelul 1

Abordări farmacologice pentru controlarea momentului ovulației la animalele de rentă

(I) Inducerea fazei foliculare prin utilizarea progestinelor exogene

Produsul utilizat	Doza hormonală	Metoda de administrare	Durata administrării (zile)	Agentul luteolitic	Specia	Apariția căldurilor (zile)	Fertilitate
Progesteron	1,55 g P	Dispozitiv intravaginal	10-12	10 mg estradiol	Bovine	2-4	Normală
Progesteron	375 mg P	Dispozitiv intravaginal	12-14	Nici un agent luteolitic	Bovine	2-3	Normală
Norgestomet	5 mg OV + 3 mg norgestomet	Implant auricular	9-10	Valerat de estradiol și norgestomet	Vaci din rase carne, vițele	2-4	Normală
Progesteron + estradiol	100 mg P+ 10 mg estradiol	Injectii zilnice	10-14	Nici un agent luteolitic	Cabaline	3-7	Normală
MAP	60 mg	Pesarii intravaginale	12-14	Nici un agent luteolitic	Ovine	1-3	Normală
FGA	30 mg	Pesarii intravaginale	12-14	Nici un agent luteolitic	Ovine	1-3	Normală
Alil-trenbolone	25-30 mg	Oral	10-12	Nici un agent luteolitic	Cabaline	3-7	Normală
Alil-trenbolone	27.5 mg/zi ⁻¹	Oral	18	Nici un agent luteolitic	Suine	3-6	Normală

(II) Determină regresia CL prin intermediul unui agent luteolitic

Produsul utilizat	Metoda de administrare	Specia	Perioada refractară ciclului (zile)	Debutul estrului (zile)	Fertilitatea
PGF _{2α} sau unul din analogii sintetici ai acestora	Injectie unică	Bovine	1-6	2-7	Normală
		Ovine	1-4	2-4	Scăzută?
		Suine	1-12	2-5	Nu se utilizează
		Cabaline	1-5	2-7	Normală

*P -progesteron; OV-valerat de estradiol (Oestradiol valerate); MAP-medroxi progesteron; FGA-acetatul de fluorogeston (fluorogestone acetate)

Utilizarea practică a acestei abordări necesită dezvoltarea unor *implanturi* cu eliberare lentă (*slow-release*) sau a preparatelor depozit (*tip depot*), care sunt eficiente timp de câteva

zile. Aceste formulări reprezintă în prezent obiectul unor cercetări intense în numeroase laboratoare, dar nu sunt deocamdată disponibile pe piață.

Injectarea bovinelor cu o doză maximă, unică de GnRH (100 µg), în zilele 14-16 ale ciclului estral, anterior inseminării, va duce la creșterea secreției de progesteron a corpului luteal, eliminarea ciclurilor estrale scurte (cu o durată de 16-19 zile) și poate favoriza creșterea ratei de concepție la estrul următor. GnRh-ul stimulează eliberarea de FSH și LH și la masculi și poate avea utilitate în cazul animalelor cu o capacitate redusă de a produce spermă.

În tabelul 2. sunt redată considerente legate de inducerea ovulației la animalele în anestrul.

Tabel 2

Abordări farmacologice pentru inducerea ovulației la femelele animalelor de fermă în anestrul (Sinteză)

Activitatea	Hormonii recomandați	Efect	Specia	Observații
Eliberarea GnRh din hipotalamus	Estradiol	Eliberarea GnRH	Bovină	Călduri anovulatorii la unele animale
Eliberarea LH/FSH din hipofiză	GnRH sau un analog sintetic al acestuia	Eliberarea LH și FSH	Oi, Iepe în anestrul, Vacii post-partum, Femele prepubere	Necesită administrarea pulsatilă timp de 2-5 zile. Unele animale au faz luteală scurtă. Estrul ne este prezent la toate animalele
Acțiune directă asupra ovarelor	(a) LH/FSH	Creștere foliculară, ovulație	Toate speciile	Este costisitoare iar compușii necesari sunt greu de procurat
	(b) eCG	Creștere foliculară	Suine, Ovine, Bovine, Animale de companie	Nu este eficace la iepi. Călduri șterse. Poate necesita administrarea de progesteron
	(c) eCG+ hCG	Creștere foliculară, ovulație	Suine	Nu există
Mimează ciclul ovarian prin administrarea: progesteron + gonadotropine	Progesteron/ Progestative + CG + GnRH	Acțiune asupra uterului și encefalului	Bovine, ovine, cabaline, caprine	Necesită nutriție adecvată. Interval post-partum suficient de lung

Gonadotropinele anterohipofizare

Interesează în special hormonii *gonadotropi* care acționează favorizant în sfera genitală în cazul ambelor sexe. S-a determinat că nu influențează animalele castrate, deci acționează sigur asupra gonadelor, nu au specificitate de sex sau specie, acționează la fel atât la femele cât și la masculi.

Atât LH cât și FSH sunt hormoni de natură glicoproteică, au o greutate moleculară de 28-32 kDa, constând într-o fracțiune de carbohidrați de 15-25%.

Ei sunt secretați de celulele gonadotrope ale hipofizei anterioare și structural sunt constituiți din două subunități polipeptidice (α și β), în care *acidul sialic* prezent în câteva

puncte specifice ale fiecărei subunități. Lanțurile α și β sunt legate necovalent prin punți disulfidice și pot fi dissociate una de cealaltă. Compoziția chimică a subunității α a FSH, LH și TSH (hormonul tireotrop) este aceeași la toate speciile, în timp ce subunitatea β are o compoziție diferită și este cea care determină activitatea biologică. Pentru o activitate biologică deplină, completă, sunt necesare ambele subunități.

Gonadotropinele acționează prin legarea la receptorii specifici din membrana celulelor-țintă; consecutiv legării la receptori sunt stimulate proteinele cu acțiune reglatoare, rezultând producerea enzimatică a c-AMP din ATP de către *adenilatciclază*. AMP ciclic va stimula activitatea *proteinelor kinaze*, urmarea fiind fosforilarea proteinelor. Acest lucru conduce la răspunsuri imediate, cum este *steroidogeneza*, sau la acțiuni prelungite, cum ar fi *sinteza* ARN, ADN și proteică.

Efecte

Hormonii gonadotropi controlează ciclul estral la femele și *modulează* funcționarea testiculelor la masculi.

La femele, FSH este responsabil în special de *creșterea foliculară* prin legarea sa la celulele granuloase și stimularea producției de estradiol. LH-ul este responsabil de maturarea finală a foliculilor și de ovulație, prin legarea sa la celulele din treaca foliculilor în curs de dezvoltare și prin stimularea secreției de androgeni.

Acești hormoni androgeni, în special testosteronul și androsteronul, difuzează printre celulele granuloase și sunt transformați în *17- β -estradiol* de către sistemul aromatazei, care este activat de FSH.

Pe măsură ce foliculii provulatori cresc, este mărită și producția de estradiol, cu un efect de feedback pozitiv asupra eliberării de LH și FSH, având loc eliberarea unui val preovulator de gonadotropine. Acest fenomen are loc în preajma începerii perioadei estrale și are o durată scurtă (6-12 ore). La iapă, apariția acestui „val” este mai puțin acută și constă în creșterea graduală a nivelului de LH pe parcursul estrului, valoarea maximă fiind atinsă post ovulator.

LH-ul se leagă la celulele luteale și stimulează steroidogeneza, rezultând o creștere a producției de progesteron. În timpul fazei luteale a ciclului estral, concentrațiile de LH și FSH rămân la un nivel scăzut în urma acțiunilor combinate de tip feedback negativ ale progesteronului și ale *17- β -estradiolului* asupra axului hipotalamo-hipofizar.

Secreția agentului luteolitic, *PGF_{2 α}* , de către endometru, este responsabilă de regresia corpului luteal, de scăderea secreției de progesteron și de secreția crescută de gonadotropine, care are drept rezultat creșterea foliculară ulterioară și ovulația. La masculi,

LH-ul se leagă la celulele Leydig sau la celulele interstițiale din stroma testiculară și stimulează secreția de hormoni androgeni.

Unii androgeni pătrund în circulația generală și au efecte tip feed-back negativ asupra secreției de gonadotropine, în timp ce alți hormoni difuzează în tubii seminiferi, fenomen care este important pentru spermatogeneză. O parte a androgenilor sunt convertiți la estradiol în celulele Sertoli, în urma legării FSH. Această legare a FSH-ului stimulează și secreția unei peptide, **inhibina**, care suprimă selectiv secreția de FSH.

Androgenii din circulația generală pătrund și în encefal, unde sunt aromatizați la estradiol, care la rândul său este responsabil de libidoul masculilor.

Datorită vieții biologice scurte, FSH și LH sunt eliminați rapid, astfel încât trebuie să se dezvolte formulări cu eliberare lentă, pentru a permite utilizarea optimă a acestor hormoni. Asigurarea unor doze mari de LH și FSH purificate este dificil de realizat datorită dimensiunilor și complexității chimice și lipsei disponibilității acestor produse pe piață; de asemenea, dozele mari de hormoni purificați sunt costisitoare.

Utilizările **LH** sunt:

1. inducerea ovulației în foliculii maturi, așa cum a fost descris și în cazul GnRH;
2. luteinizarea chiștilor foliculinici așa cum a fost descris și în cazul GnRH;
3. inducerea creșterii foliculare și a ovulației, asemenea GnRH în cazul administrării unor cantități mici la fiecare 1-2 ore pentru un anumit număr de zile, animalelor care prezintă foliculi antrali.

Utilizările **FSH** sunt rare:

1. creșterea numărului de ovocite obținute de la vacile tratate în vederea inducerii superovulației. Tratamentele actuale includ injectarea FSH de 2x/zi, timp de 3-4 zile, în faza luteală, însoțită de administrare de PGF_{2α}. Este important ca preparatele cu FSH utilizate să nu fie contaminate cu LH. Se pare că un raport FSH:LH de 10:1 este suficient pentru a induce superovulația la bovine. Contaminarea excesivă cu LH reduce utilitatea FSH-ului în acest scop.

2. este posibil ca în viitorul apropiat să se obțină creșterea numărului produșilor de concepție prin creșterea rate ovulației la ovine, bovine și suine.

Reprezentanți:

Gonacor (Pregnyl, Glanduantin).

Conține hormon coriogonadotrop liofilizat, provenit din urina femelelor gestante. Sunt titrate la 500.000 U.I., prepararea acestor soluții se face *ex tempore* prin solubilizare cu

solvent. Produsul stimulează dezvoltarea aparatului genital mascul prin secreția mărită de androgeni și, a aparatului genital femel, prin prelungirea fazei luteale. Se folosește de adesea în căldurile anovulatorii, chiști ovarieni, hipogalaxie, nimfomanie. Dozele sunt la animalele mari până la 5.000U.I., iar la câine până la 200U.I.

Prolan

Este un preparat de extrahipofiză cu hormoni gonadotropi din urina unor femele gestante până în luna a 3-a de gestație. Este un produs gonadotrop mai bogat în LH. Se comercializează în flacoane de 25ml, 250 U.I., soluții uleioase injectabile

Prolan A

Este un preparat gonadotrop foliculostimulant bogat în FSH. Se comercializează în flacoane de 200 U.I./ml, soluție uleioasă, flacoane de 25-50ml. Se administrează s.c. sau i.m., în absența sau insuficiența căldurilor până la 1.500 U.I. la vacă și 700 U.I. la scroafă.

Prolan E

Este comercializat în flacoane de la 1 până la 10.000 U.I., având în plus concentrații mai mari de LH și un adaus de 30mg/ml vitamină E.

Prolan S

A fost înlocuită vitamina E cu benzoat de estradiol.

Praedyn

Conține *gonadotropină corionică*. Se comercializează în fiole de până la 3.000 U.I./fiolă.

Conține un component luteinizant LH care stimulează ovulația și transformarea foliculilor în corp galben și un component foliculostimulant FSH care va induce maturarea foliculilor și instalarea căldurilor. Este folosit în *anafrodisie*, în 2-3-tratamente, cu eventuală repetare la 3-4 zile. La iepe, vaci poate induce procesul de luteinizare în nimfomanie. Se administrează s.c. sau i.m.

Serigon

Este o pulbere liofilizată, derivată din S.I.G.

Folligon

Este un hormon gonadotrop, stimulant al gonadelor la masculi și femele, dezvoltă foliculii, la masculi stimulează spermatogeneza.

ACTH (Adenocorticotrop)(Acortan, Alfatrofin, Cibacthene, Corstiline Procortan)

Are rol în stimularea corticosuprarenalei care secretă cortizon. Se prezintă sub formă de pulbere, în flacoane de 50 U.I.

Dozele mari pot produce hipertrofia corticosuprarenalei, are un rol antiflogistic prin intermediul cortizonilor eliberați de corticosuprarenală. Se folosește în artrite, tenosinovite, furbură, acetonemie, pe cale i.m.

Ca și cortizonii, scade reacția de apărare a organismului. (mai ales în boli infecțioase).

Acestia măresc excitabilitatea SNC, induc hipertensiune sanguină (datorită reținerii clorurii de sodiu în țesuturi, ca urmare a secreției de mineralocorticoizi).

Se cunoaște și *ACTH retard*, sub formă de soluție, se prepară *ex tempore*.

Datorită complexului fosfat disodic, este de 4 ori mai activ decât ACTH simplu.

Cortrosin depot (*Sinachten Depot*).

Se prezintă sub formă de flacoane de 2 ml cu suspensii injectabile.

Este un polipeptid de sinteză, alcătuit din 24 aminoacizi din ACTH uman. Are activitate 24 de ore datorită fosfatului de zinc pe care îl conține. Se administrează i.m.

Produși posthipofizari

Extractele din posthipofiză sunt folosite s.c. ele conțin în principal **ocitocină** care stimulează uterul prin contracție și **vasopresină** (*pitressină*) cu rol în stimularea mușchilor vasculari, cu excepția celor din vasele renale. Are rol antidiuretic.

Ocitocina (*Pitocina*)

Este un hormon cu acțiune predominantă asupra uterului pe care îl stimulează în ultima parte a gestației înaintea fătării.

Reprezentanți:

Ocitocina S (*Syntocyna*)

Este un analog sintetic cu efect de stimulare asupra uterului, cu acțiune rapidă, efectul apărând la 3 minute de la injectarea i.m. și durează până la 3 ore.

Favorizează secreția și eliminarea lactată deoarece stimulează mioepiteliul glandei mamare. Se prezintă sub formă de fiole de 2-5 ml soluție apoasă injectabilă.

Presoxinul (*Glanduitrin*)

Este extract apos de hipofiză posterioară și conține ocitocină și vasopresină. Se prezintă sub formă de fiole de 1, 5, 10 ml. Se administrează s.c. în distocii (fetus angajat în colul uterin), retenții placentare, hemoragii postpartum.

Se poate administra prin injecții epidurale, dar nu mai mult de 10 ml la vacă. Se folosește cu succes în ovoretenție, în doză de 1ml/găină și în prolaps uterin. Este contraindicat în

distociile prin exces de volum și animale gestante. Alte preparate care conțin ocitocină: *Ocitex, Ocitovem, Nocytochine, Dylobil, Daglobine, Pituifral S*

Antidiuretina (Desmopressine)

Este un analog sintetic al ADH-ului natural. Produce efect de lungă durată, fiind utilizat în diabetul insipid, prin instalații nazale. Se comercializează în flacoane de 0,5ml 0,1%.

Gonadotropinele placentare

Menținerea corpului luteal de gestație implică la unele specii producerea **gonadotropinei corionice (CG = Chorionic Gonadotrophine)**, cum ar fi de exemplu **h(uman)CG** la om, începând cu a 8-a zi de gestație și **e(cvine)CG⁴**, produs de către cupele endometriale începând cu a 40-a zi de gestație până în aproximativ ziua 150.

CG ecvină, a fost denumită inițial gonadotropina din serul de iapă gestantă (SIG) are greutate moleculară de aproximativ 62000Da și este formată din două subunități (α și β). Foarte asemănătoare cu cele care intră în compoziția LH și FSH, hCG are o greutate moleculară de aproximativ 40000 Da și este de asemenea formată din subunități α și β .

Efecte

Datele actuale indică faptul că hCG are activitate specifică similară LH și se va lega la receptorii pentru LH din celulele granuloasei, tecii și din celulele luteale cu o mare specificitate și afinitate. În mod similar, și eCG are acțiuni asemănătoare LH, dar numai la iapă; la celelalte specii are acțiuni asemănătoare FSH.

Așadar, la iapă, eCG va cauza luteinizarea foliculilor care sunt deja prezenți pe ovare dar nu va avea efecte de stimulare a creșterii foliculare.

La celelalte specii eCg a fost utilizat și pentru a induce superovulația, deoarece stimulează creșterea foliculară și ovulația, utilizarea eCg pentru a induce superovulația la bovine a dus, datorită vieții biologice lungi, la prezența, post ovulator, a unor cantități fiziologice de eCG în sânge.

eCG prezent în circulație poate continua stimularea foliculilor care nu au ovulat și a foliculilor noi în vederea producerii de estrogeni în cantități mari la începutul noului ciclu.

CG ecvină (SIG) este utilizată :

1. Pentru a induce creșterea foliculară și ovulația, fie administrate singure, fie în urma administrării de progestine.

⁴ Se preferă această denumire ea fiind mult mai folosită în textele de specialitate.

2. Pentru ca acest tratament să conducă la apariția estrului fertil și a ovulației, unele specii (ovine, bovine și caprine) necesită:

- *pre-tratamente cu progesteron sau alte progestative, pentru a pregăti centrii encefalici să răspundă la estradiol;*
- *induce tipare secretorii adecvate de proteine în oviducte și în uter anterior ovulației;*
- *acționează asupra foliculilor, într.o manieră deocamdată necunoscută, eliminând riscul apariției ciclurilor scurte.*

3. Pentru a crește numărul produșilor de concepție, fie administrat singur în timpul fazei foliculare a ciclului estral, fie administrat la sfârșitul tratamentului de sincronizare a căldurilor cu progesteron (de exemplu la ovine).

4. Pentru a stimula spermatogeneza sau libidoul masculilor; abordarea care este de dorit este:

- tratamentul pe termen lung cu gonadotropine, care este preferat administrării de androgeni.

În cazul utilizării eCG pentru inducerea ovulației la animalele aflate în anestr, trebuie să se acorde o deosebită atenție dozei care urmează să fie administrată, deoarece cantitățile excesive pot induce superovulația, care se poate solda cu produși de concepție supranumerari și posibile pierderi prin mortalitate neonatală.

În cazul anestrului post-partum la scroafele înțârcate, o combinație foarte eficientă este cea reprezentată de 250 UI hCG și 400 UI eCG, inducând concomitent estrul și ovulația. Acest tratament poate fi utilizat și pentru inducerea estrului și ovulației la scrofițele în anestr cu vârsta de peste 150 zile și peste 95 kg greutate corporală.

5.4.2. Hormonii steroizi sexuali

Steroizii endogeni

Hormonii steroizi sunt sintetizați la nivelul gonadelor, placentei și glandelor suprarenale dintr-un precursor comun, *colesterolul*.

În urma scindării catenei laterale a colesterolului se formează *pregnelonul* (după ce metabolic din acidul acetic s-a trecut în colesterol, apoi în precursorii 20 α și 20,22-*hidroxiprogesteron*); procesul fiind controlat de către LH.

În funcție de țesutul și complexul enzimatic prezent, *pregnelonul* poate fi transformat în **progesteron** sau **testosteron** (prin biosinteză din 17-*hidroxiprogesteron*) sau poate fi aromatizat, formând diferiți estrogeni (*estronă* sau *estradiol*).

Astfel, țesuturile care secretă steroizi pot produce diferiți compuși, iar un steroid produs într-un organ țintă poate fi transformat la rândul lui în diferite alte substanțe în alte organe, țesuturi sau în sânge, în cazul în care este prezent un sistem enzimatic adecvat.

Progesteronul

Acești hormoni sunt metabolizați în special la nivel hepatic, prin reacții de oxidare, reducere și hidroxilare, rezultând diferiți metaboliți cu acțiuni variate.

Unii compuși devin hidrosolubili prin conjugarea cu glucuronide sau sulfați, fiind astfel excretați la nivel renal (acest fenomen nu este întâlnit la pisică). Rumegătoarele transformă 17- β -estradiolul în 17 α -estradiol, care are o activitate estrogenică scăzută, fiind eliminat sub formă liberă în special prin fecale.

La *cabaline* și *suine*, principala cale excretorie este cea urinară. Progesteronul este metabolizat la pregnanediol și este excretat sub formă glucuronată prin urină.

Testosteronul este convertit în *epitestosteron*, care este eliminat prin fecale.

Steroizii naturali sunt liposolubili și au timpul de înjumătățire scurt (15-20 minute), deoarece sunt inactivați în momentul pasajului prin ficat. Majoritatea steroizilor au o greutate moleculară mică și activitate scăzută în cazul administrării pe cale orală. Structura lor este similară la toate speciile și nu au proprietăți antigenice; rezistă degradării produse de temperaturile ridicate. Pot fi administrați subcutanat, cu solvenți de natură lipidică, pentru a se obține o acțiune de scurtă durată; de asemenea ei pot fi administrați subcutanat, suspensionați în uleiuri vegetale, cum ar fi uleiul de pomb sau uleiul de arahide.

Astfel se obține întârzierea absorbției steroizilor la locul injectării, nivelul sangvin al acestora rămânând astfel ridicat timp de 1-3 zile, în funcție de doza administrată și de activitatea enzimatică.

Androgenii și progestagenii sunt în mod fiziologic active în cantități infime, (de ordinul nanogramelor), în timp ce estrogenii sunt activi în cantități și mai mici (de ordinul picogramelor). Sunt transportați în sânge sub formă asociată cu proteinele specifice de legătură, cum ar fi globulina de legătură pentru testosteron, care are o afinitate crescută pentru acesta, iar pentru estradiol are afinitate mult mai redusă.

Estradiolul se leagă de albuminele serice în așa manieră încât în sânge rămâne liberă o cantitate de aproximativ 2-5% din fiecare compus.

Progesteronul se leagă de globulinele plasmatică care leagă cortizolul. Hormonii liberi pătrund în celule prin difuziune simplă și se leagă la proteinele receptor din citoplasmă. Acest complex suferă transformări moleculare înaintea pătrunderii în nucleu. Complexul

steroid-receptor se leagă apoi la cromatina ce rezultă din activitatea crescută a ARN polimerazei, având drept consecință sinteza de ARN și proteine.

Activitatea biologică este determinată de concentrația receptorilor din țesutul-țintă al hormonului, de afinitatea hormonului față de receptori, durata ocupării de către complexul hormon.receptor a situsurilor de legare din cromatină și de rata reumplerii citoplasmei cu proteine receptoare.

Compușii steroidici sintetici

Din moment ce steroizii naturali se leagă la receptorii specifici, substanțele cu structură similară se pot lega la aceeași receptori, mimând efectele hormonului al cărui receptor îl ocupă. Progesteronul este secretat în special de către corpul luteal și de placentă și într-o mai mică măsură de suprarenale.

La animalele gestante, cu excepția cabalinelor, corpul luteal se menține pe întreaga perioadă de gestație. La unele specii (suine și caprine) progesteronul luteal este necesar pentru menținerea gestației pe tot parcursul acesteia, în timp ce la alte specii, cum ar fi *cabalinele* și *ovinele*, după ziua 100, respectiv 55 de gestație, progesteronul luteal este înlocuit de progesteronul secretat de placentă.

La bovine principala sursă de progesteron este cea ovariană (până la 805 din totalul progesteronului secretat), în a doua jumătate a gestației.

La animalele care nu sunt gestante, absența semnalului de recunoaștere a gestației permite expunerea corpului luteal la nivele ridicate ale secreției uterine de $\text{PGF}_{2\alpha}$, datorită legării oxitocinei la receptorii uterini. $\text{PGF}_{2\alpha}$ provoacă regresia imediată a corpului luteal, animalele intrând în faza foliculară.

Controlul ovulației

Valoarea majoră a progesteronului în medicina veterinară este probabil reprezentată de utilizarea feedback-ului negativ pe care acesta îl exercită, suprimând estrul și ovulația animalelor ciclice. Inițial au fost utilizate administrările sub formă de injecții, dar, datorită faptului că sunt necesare doze mari, 20-30 mg la ovne și 50-100 mg la vițele. Ulterior au apărut implanturi din caucuc siliconat (*Sil-estrus*, 375 mg progesteron), dispozitivele intravaginale din silicon (*Cidar*, 375 mg de progesteron), fiind metode eficiente pentru controlul estrului.

La ovine, progesteronul este administrat timp de 14 zile, iar în urma retragerii dispozitivului, estrul apare în 36-60 ore la peste 90% din animale. În cazul în care și pregătirea berbecilor a beneficiat de o atenție adecvată, fertilitatea obținută în urma acestui

tratament a fost la cote normale, cu toate că pentru obținerea acesteia este necesar un număr mai mare de spermatozoizi. În prezent se preferă utilizarea altor progestative decât progesteronul în compoziția pesariilor intravaginale.

La *bovine*, progesteronul este util și pentru sincronizarea estrului și a ovulației.

Acesta este administrat sub forma dispozitivelor intravaginale cu eliberare de progesteron (PRID, Sanofi, Ceva), (fig.16.) care conține progesteron (într-un elastomer siliconat inert) (1,55g) și benzoat de estradiol (10mg), în gelule gelatinoase care sunt plasează în vagin prin utilizarea specumului. Pentru a obține o fertilitate normală este important ca durata de administrare să fie limitată la 9-12 zile. Pentru a se obține sincronizarea a peste 90% din animale este necesară și administrarea unui agent luteolitic.



Figura 16. Dispozitive vaginale (elastice și spirale) Prid (Sanofi) și aplicator vaginal.

Se utilizează pe cale intravaginală (cu un aplicator special) pentru sincronizarea estrului sau inducerea estrului și anestrie. Perioada de eliberare a progesteronului este de 12 zile fiind favorizată de elastomer (un steroid secretat în mod normal de către corpul galben). Benzoatul de estradiol conținut este eliberat foarte rapid din gelule după plasarea dispozitivului având rolul de a facilita regresia sau de a bloca formarea corpului galben. Acțiunea asociată: estradiol-progesteron va permite sincronizarea estrului la *vaci*, *juninci* și *iepe*.

Variantele de agenți luteolitici care pot fi utilizați împreună cu progesteronul includ:

1. Injectarea a 5 mg benzoat sau valerat de estradiol în momentul inserării dispozitivului intravaginal.

2. Capsule ce conțin 10 mg estradiol, care adă la dispozitivul intravaginal.

3. injectarea unei doze luteolitice de $PGF_{2\alpha}$ cu 1-2 zile înaintea îndepărtării dispozitivului intravaginal. Majoritatea animalelor manifestă estrul la 2-3 zile de la îndepărtarea dispozitivului și pot fi însămânțate la estrul detectat sau la un moment prestabilit, de 56-72 ore de la scoaterea dispozitivului. Fertilitatea este normală în cazul în care dispozitivele nu sunt menținute mai mult de 9-12 zile.

La *suine*, administrarea progesteronului nu este recomandată pentru controlul estrului și al ovulației. Acesta va bloca estrul, dar nu este capabil să suprimă LH-ul și FSh-ul pe o perioadă de 18 zile, cât trebuie să dureze tratamentul, astfel încât se vor dezvolta foliculi ovarieni. Acest lucru poate fi datorat aportului insuficient de progesteron. Este necesară perfecționarea unui progestagen sintetic care să depășească acest inconvenient.

Pentru *iapă* nu a fost dezvoltat deocamdată un sistem satisfăcător de administrare a progesteronului. În general, pentru că ielele nu tolerează dispozitivele intravaginale disponibile în prezent. Totuși, dacă se dorește utilizarea progesteronului, trebuie să se injecteze 100-150 mg progesteron și 10 mg estradiol. Acest tratament este eficient în cazul administrării timp de 14 zile, estrul și ovulația având loc la 3-10 zile post tratament. Fertilitatea pare să fie normală în cazul montelor naturale.

Inducerea ovulației

În cazul în care se recurge la inducerea hormonală a ovulației, este necesar să se țină cont de cauzele endocrine ale anestrului post-partum, anestrului prepuberal și anestrului sezonier, care înregistrează variații în funcție de specie. În cazul anestrului sezonier la ovine, blocajul împiedică foliculii antrali să intre în stadiul de maturare finală, datorită efectului supresiv al LH și nu absenței foliculilor.

La *iapă*, blocajul pare să fie de natură centrală și este legat atât de inițierea creșterii cât și de maturarea finală. Situația anestrului sezonier al iepelor este similară anestrului de vițel de la vacile care alăptează; se pare că efectul exercitat de suptul vițelilor acționează blocant la nivel central; același lucru se întâmplă la scroafele în anestr care alăptează. Pe lângă cauzele endocrine intervin și factori manageriali, cum ar fi nutriția parcimonioasă, starea de întreținere și deficiențele minerale, iar la vaci trebuie să se facă diferența între estrul nedetectat (erori tehnologice) și anestrul adevărat. În timpul sezonului de anestr, ovinele nu ovulează, deoarece modificările apărute în fotoperioadă influențează hipotalamusului, cu efect de feedback negativ asupra secreției de estradiol.

Drept rezultat, secreția de estrogeni și ovulația sunt suprimate.

O modalitate de inducere a estrului la ovinele aflate în anestr sezonier este reprezentată de administrarea de progesteron, **timp de 12-114 zile**; progesteronul stimulează endometrul, stimulează centrul comportamentului din encefal în vederea elaborării răspunsului la estradiol și influențează creșterea foliculară și funcția luteală, prevenind apariția ciclurilor scurte.

În funcție de stadiul anestrului, poate fi necesară injectarea eCG, pentru a stimula creșterea finală și maturarea foliculilor. În cazul anestrului profund pot fi necesare doze

crscute de eCG (600-700UI), în timp ce pentru anestrul târziu sunt suficiente doze mai reduse (300-500UI). Estrul va apărea la **36-72 ore** după sistarea administrării progesteronului, fertilitatea fiind normală. La *vacile* de lapte, tratamentul cu progesteron timp de 9-12 zile, în zilele 20-40 post-partum va induce ovulația la un număr mare de animale în anestrul, dar nu va induce comportamentul estral. Inseminarea la 56 și 72 ore după sistarea administrării de progesteron se soldează cu rate satisfăcătoare ale gestațiilor.

La *iepele în anestrul* vechi, administrarea progesteronului nu este eficace în stimularea ovulației. Poate avea efect la iepele aflate în faza de tranziție dinte anestrul și sezonul de montă, când activitatea secretorie a GnRh este crescută în urma stimulării exercitate de fotoperioadă. Utilizarea progestinelor sintetice, administrate pe cale orală, este mai frecventă decât injecțiile zilnice cu progesteron în suspensie uleioasă, în doze de 100-150 mg.

Reducerea mortalității embrionare

Din moment ce progesteronul reprezintă hormonul-cheie pentru menținerea gestației, au fost făcute diferite încercări de a utiliza acest hormon pentru reducerea gradului de pierderi embrionare în stadiile incipiente ale gestației. Cu toate acestea, până în prezent, administrarea de progesteron exogen nu a avut efecte benefice clare la ovine, bovine sau suine. La cabaline nu există o legătură clară între insuficiența în progesteron și eșecul gestației, în ciuda utilizării progesteronului în acest scop. Utilizarea progesteronului exogen poate fi totuși utilă, în cazul iepelor infertile sau la cele la care există pericolul avortului în urma inflamațiilor de la nivelul placentei.

Substanțe gestagene (progestative)

Progesteron (Progestin, Lutocor, Luteosteron)

Este o pulbere cristalină albă. Se comercializează în fiole de 1-2 ml 1%. În organismul femelelor este secretat de corpul galben în prima perioadă a gestației. În continuare funcția de secreție a acestui hormon este preluată de corticosuprarenale și de către placentă. Rolul său este de a pregăti miometrul pentru procesul de *nidație*, esențial în menținerea sarcinii. Are de asemenea rol în pregătirea glandei mamare pentru viitoarea lactație; împiedică ovulația și apariția căldurilor (efect antigonadotrop). În doze mari determină masculinizarea fătului femel. Se elimină prin *urină* sub formă de *pregnanolon* și *pregnadiol*.

Se recomandă în:

- *nimfomanie*,
- *degenerarea chistică foliculară*,

- *ca anafrodisiac,*
- *în combaterea sterilității (datorită insuficienței corpului galben),*
- *pentru sincronizarea căldurilor la ovine. La acestea va dispărea acțiunea antigonadotropă, pentru că se administrează timp mai îndelungat, hormonii anterohipofizari apar în concentrații mai mari în sânge rezultând ovulația și instalarea căldurilor.*

Dacă se fac injecții cu doze mici și repetate (4-5 ori zilnic sau 6-7 ori la 1-2 zile) se vor stimula și vor sincroniza căldurile (anovulator). După ultima administrare de progesteron se va administra obligatoriu un foliculo stimulant, (responsabil de producerea ovulației).

Calea de administrare este s.c., sau i.m. Per os este inactivat.

Produșii de sinteză

În medicina veterinară, progestinele sintetice sunt utilizate pentru controlul sau suprimarea estrului și a ovulației. Cei mai importanți compuși sunt:

Medroxi progesteronul (MAP. Farlutal)

Este *6- α -metil-17-acetoxi-progesteronul* Este utilizat pentru controlul estrului și ovulației la oile aflate în anestrus. Este disponibil sub forma pesariilor intravaginale , conținând 60 mg MAP. A fost utilizat de asemenea la cățele sub forma injecțiilor unice în suspensie uleioasă, administrate la jumătatea ciclului estral, în vederea suprimării estrului următor. Din nefericire, are efecte secundare la unele specii de animale, cum ar fi *hiperplazia endometrială chistică și tumorile mamare*, din această cauză nefiind recomandat în aceste scopuri.

Acetatul de melengestrol (MGA)

Este *6-dehidro-16-metilen-6-metil-17- acetoxi-progesteronul*. Este utilizat pentru suprimarea estrului la vițelele, prin administrarea orală. Pare eficient în blocarea valului de gonadotropine, dar nu elimină nivelele bazale ale acestora. Astfel, animalele tratate dezvoltă un număr mare de foliculi care nu au ovulat, rezultând nivele endogene ale estrogenilor care sporesc rata de creștere a vițelilor tratate cu 10%.

Acetatul de fluorogeston (FGA)

Este *9-fluor-11-hidroxi-17 α -acetoxi-progesteronul*. Este adesea utilizat pentru inducerea estrului la ovine, similar MAP-ului. *Pesariile* cu FGA conțin 60 mg substanță activă și sunt foarte eficiente.

Norgestometul (NEA, Norethandrolone)

Este administrat vacilor sau vițelilor sub forma implanturilor auriculare, pentru controlul sau inducerea ovulației. Regimul de tratament este similar celui descris anterior

pentru dispozitivele intravaginale, cu excepții faptului că se administrează în paralel 5 mg valerat de estradiol și 3 mg norgestomet la începutul celor 9-10 zile de tratament.

Majoritatea animalelor intră în estru la 36-60 ore de la extragerea impalntului, fertilitatea fiind normală la estrul detectat sau în urma inseminărilor efectuate la 48 și 72 ore de la extragere. Acești agenți pot fi utilizați pentru inducerea estrului la vacile de carne, administrându-se și 500-750 UI eCG la sfârșitul tratamentului.

Alil-trenbolona

Este utilizată pentru controlarea estrului la suine și cabaline, prin administrări orale. La scroafe se administrează 12.5-15 mg/zi timp de 18 zile. Peste 90% din animale vor intra în călduri la 3-6 zile după tratament, fertilitatea fiind normală.

La iepe, doza este de 0.04 mg/kg., timp de 14-18 zile. Estrul apare la 3-6 zile de la tratament, fertilitatea obținută fiind normală. Acest tratament nu este eficace la animalele aflate în anestru profund.

Proligestonul,

Este *14 α , 17 – α – propiliden – dioxi – progesteronul* Este un progestagen cu potență joasă, utilizat pentru controlul estrului la cățele. Se administrează subcutanat, în suspensie apoasă.

Doza optimă variază de la 30 mg/kgc la rasele mici, la 10 mg/kgc., la rasele mari poate fi administrat la intervale de 3-5 luni, fiind eficient indiferent de momentul ciclului estral în care este administrat. Efectele secundare au fost reduse și au constat în afecțiuni uterine, tumori mamare, apetit crescut, polidipsie și modificări comportamentale.

Așadar, acest compus este eficient în suprimarea sau amânarea estrului la cățele.

Comerciale

Gestafortin (Clormadion),

Bovisynchron

Soluție uleioasă 1%, administrat per os de 2 ori/zi, 1ml, timp de 15 zile la vaci. La 5-6 zile apar căldurile ovulatorii.

Orgametril

Folosit în endometrite și metroragii,

Gestanon (Turinal)

Placentotrop care asigură continuitatea gestației.

Depostat,

Antigonadotrop foarte eficient în adenomul de prostată. Se mai cunosc produse antigonadotrope nesteroidice, marea majoritate, derivați de ditiocarbazină:

Suisincron

Preparat cuplat cu zinc metalibur cu acțiune asupra FSH-ului.

Se administrează per os la scroafe timp de 20 de zile, în a 5-a sau a 6-a zi putând să apară căldurile ovulatorii.

Metalibur (Norlestrin, Non-ovulon).

Este un antigonadotrop mai toxic. Unii derivați sintetici progestativi, prin asociere cu estrogenii, în doze mici, dar frecvent, suprimă maturarea foliculilor și ovulația la femele.

Lutestan (Testolutan)

Determină inhibarea gonadotropinei hipofizare și simultan protecția mucoasei uterului de activitatea estrogenă. Se administrează în hiperfoliculemie pe cale i.m.

Estrogenii

În organism sunt produse mai multe tipuri de hormoni estrogeni, cu activități biologice diferite în stimularea și menținerea caracterelor secundare femele.

Estrogenii derivă din C-8 estran și au un inel aromatic. Modificările minore din structura lor pot avea efecte majore asupra activității lor biologice. Sunt produși de:

- *granuloasa celulelor foliculare,*
- *corpul luteal la primate,*
- *placentă,*
- *suprarenale și*
- *testicule.*

Estrogenii influențează caracterele sexuale femele, cum ar fi creșterea în greutate, sinteza proteică și secreția de fluide a oviductelor, uterului, cervixului și vaginului; afectează de asemenea dezvoltarea glandei mamare. Ei induc exprimarea comportamentului estral la femele și libidoul la masculi. Estrogenii au și efecte asupra metabolismului general, inclusiv asupra distribuției grăsimilor în corp, metabolismul mineral, creșterea oaselor și sinteza proteică în numeroase țesuturi; au influență asupra secreției de gonadotropne și în concentrații reduse au efecte de feedback negativ asupra hipotalamusului, iar în doze mari și în absența progesteronului au efecte tip feedback pozitiv, rezultând, la femele, valul preovulator de gonadotropine.

Testiculele armăsarilor și taurilor produc cantități mari de estrogeni, inclusiv cei cu inele A și B nesaturate (equilinul și equilinul).

Estrogenii steroizi naturali includ *estradiolul* - 17β , *estron* și *estriolul*. Potența cea mai mare o are estradiolul - 17β , urmat de estronă, cu o potență de 50-70% comparativ cu primul. Estrogenii steroizi sintetici includ substanțe cum ar fi benzoatul sau valeratul de estradiol, care în momentul hidrolizei eliberează molecula de bază.

Creșterea potenței estrogenilor este obținută prin introducerea grupărilor etilen în pozițiile C-17 sau formarea unui eter ciclopentil la C-3.

Ultimul compus are acțiune prelungită (de ordinul săptămânilor). Cei mai frecvenți estrogeni non-steroidi, cu o afinitate crescută pentru receptorii estradiolului sunt stilbenele. Unii compuși sunt carcinogeni genotoxici (*dietilstilbestrolul*), motiv pentru care utilizarea lor este interzisă în medicina veterinară în numeroase țări. Există și compuși cu activitate *antiestrogenică* prin legarea la receptorii pentru estrogeni, dar care nu inițiază secvența pașilor necesari activității biologice.

Asemenea compuși includ ***tamoxifenul***, dar sunt utilizați cu precădere în medicina umană. Pot fi totuși utilizați pentru a reduce dimensiunile tumorilor estrogen-dependente la animale. În ciuda efectelor biologice majore la animale, utilizarea estrogenilor, fără a fi însoțită de alte substanțe, pentru controlul funcției de reproducere este limitată. Estrogenii pot fi utilizați în asocierile cu progesteronul pentru a controla estrul și ovulația la iapă.

Alte utilizări potențiale includ:

Evitarea mezalianței la cățele

Estrogenii pot fi utilizați pentru a interfera nidația în cazul montelor nedorite la cățele. În cazul în care femela se află la *jumătatea perioadei estrale*, se vor utiliza compuși cu o durată scurtă de acțiune, cum ar fi ***benzoatul de estradiol***. În cazul în care cățeaua se află la *sfârșitul perioadei estrale* sau în *metestru*, se vor utiliza compuși cu durată de acțiune mare, cum ar fi ***ciprionatul de estradiol***.

Inducerea estrului și ovulației la animalele aflate în anestr

Estradiolul poate induce un val de gonadotropine, dar ovulația nu va avea loc. Răspunsul ovulator depinde de statusul folicular al animalului în momentul administrării. Așadar, estrogenii nu sunt recomandați pentru inducerea estrului, deoarece pot induce apariția comportamentului estral, fără ca acesta să fie însoțit de ovulație.

Controlul momentului ovulației

Din moment ce estradiolul este hormonul un efect *feed-back* pozitiv asupra inducerii valului de gonadotropine, este implicită luarea în considerare a acestuia ca potențial agent pentru sincronizarea precisă a momentului ovulației, după tratamentele cu progesteron.

Rezultatele în acest caz nu sunt clare, utilizarea în acest scop nefiind recomandată în prezent.

Controlul activității corpului luteal

La bovine, estradiolul este parțial agent luteolitic și este administrat la începutul tratamentelor de sincronizare cu progesteron sau progestine. Estrogenii au mai fost utilizați și ca agenți abortigeni la bovine și ovine.

Alte utilizări la animalele de companie

Administrarea zilnică de estrogeni, pe cale orală în doze de 1-3 mg sau injectabilă, 0.5-1 mg, poate fi utilizată în obezitatea cauzată de hipogonadism la cățele.

Monobenzoatul de estradiol (1mg/zi/3 zile), urmat de administrarea o dată la fiecare trei zile este un produs care poate fi utilizat în situația menționată anterior.

La *carnasiere*.

Estrogenii pot fi utilizați în tratamentul adenomatozelor anale, în special în cazul în care apar ulcerații; cauzază regresia prostatei hipertrofiate. În cazul *adenomatozei anale* pot fi utilizați estrogenii cu durată de acțiune lungă, dar aceștia pot cauza polidipsie și poliurie. În cazul *hipertrofierii prostatei*, se vor utiliza estrogeni activi în cazul administrării pe cale orală.

Libidoul excesiv la câini, în special la cei tineri, poate fi suprimat cu estrogeni administrați în doze orale zilnice de 1-3 mg, injectabile de 0,5-1mg sau, în cazurile persistente, pot fi utilizate implanturi a câte 10 mg, caz în care poate să apară feminizarea caracterelor. În cazul în care se dorește **suprimarea lactației la cățele și pisici**, estrogenii de vor administra într-o doză fracționată, astfel încât să se facă două administrări la interval de 12 ore : 2x10 mg la cățea și 2x3 mg la pisică.

Androgenii sunt însă preferați în acest caz.

Toxicitate. Estrogenii au o toxicitate care derivă din tulburările intestinale pe care le produc și din feminizarea masculilor. Apare retenția de sodiu și edemele, care grăbesc apariția afecțiunilor cardiace. În cazul administrărilor cronice se va produce supresia hipofizară și implicit hipogonadismul sau chistizarea ovarelor. Utilizarea pe termen lung a contraceptivelor pe bază de estrogen în cazul femeilor duce la creșterea coagulabilității sângelui.

Experimentele efectuate atât pe om cât și pe animale au stabilit o corelație între stilbestrol și incidența crescută a tumorilor. De asemenea s-a constatat că, conținutul ridicat în estrogeni naturali al unor pășuni (genisteină și coumestrol) a fost implicat în etiologiile prolapsului vaginal la oi și a balanopostitei la berbeci. Alte simptome ale supradozării estrogenice cronice pot include eritem genital, iritație, polidipsie și poliuria.

Estrogenii naturali

Foliculina (*estradiol dihidrofolic*).

Este produs de către foliculii De Graff, eliminarea făcându-se prin urină sub formă de *estronă*. Stimulează dezvoltarea organelor sexuale esențiale și a caracterelor secundare la femele, participă la funcția și maturarea foliculilor, deci la ovulație. La femele determină apariția căldurilor, iar la masculi invers, inhibă funcțiile sexuale și produce atrofia testiculară. În general se folosesc *esterii estradiolului*, obținându-se forme care se absorb și se inactivează lent, rezultând o acțiune de lungă durată.

Comerciale

Ginosedol B

Este benzoatul de estradiol. Se comercializează în fiole de 1 ml, poate avea valori ale titrului de 10-50.000 U.I. Se administrează i.m., în hipofoliculemie și hipertrofia de prostată.

Etinil estradiol (*Lynoral*).

Se prezintă sub formă de comprimate până la 50μg. Este de 10 ori mai activ datorită grupării etinil, resorbția fiind lentă. **Este cel mai apreciabil antagonist al androgenilor.**

Alte preparate

Ovestrin (*Oestriol*),

Estrolent,

Presomen (amestec de estrogeni naturali).

Sunt caracterizate printr-o acțiune de scurtă durată, soluțiile injectabile folosindu-se ca hemostatice pentru că au calitatea de a crește rezistența capilară. Se cunosc și alți esteri ai estradiolului și testosteronului:

Ambosex

Comprimate folosite în hiperfuncția hipofizei;

Estrotest

Fiole care conțin estradiol și testosteron sub formă de săruri. Este folosit în hiperfoliculemie, determinând inhibarea gonadotropinei hipofizare și în corectarea dezechilibrelor neurovegetative.

Estrogenii sintetici

Din punct de vedere chimic sunt deosebiți de foliculină, dar au proprietăți asemănătoare. Se pot administra *per os* fără a fi distruși după absorbție. Majoritatea sunt pe bază de *stilben*, ajungând la stilbestrol (dietilstilbestrol și hexestrol). Asupra *secreției*

lactate, prin intermediul anterohipofizei poate determina o activitate antilactagogă, dar se pot instala călduri la câteva zile de la utilizare.

Sunt cei mai practici antagoniști ai hormonilor sexuali masculini, producând castrarea hormonală la vieri și la masculii speciilor de păsări. Se mai pot folosi cu rezultate bune în tratamentul tumorilor testiculare.

Sintofolinul (*Synestrol, Oestrasol, Diacetilhexestrol*).

Este oficial, sub formă de pulbere albă, cristalină, fără miros, insolubilă în apă. Se comercializează sub formă de comprimate și fiole. În uzul veterinar se folosesc fiole de 1, 2, 5ml, cu administrări s.c. sau i.m.

Dietilstilbestrolul (*Distilbene*).

Este o pulbere cristalină, alb-gălbuie, inodoră, aproape insolubilă în apă. Se folosește sub formă de comprimate, cunoscându-se și o soluție uleioasă *Cyren B*, un ester dipropionic în concentrație de la 0,1 până la 0,5%. Se folosește în hipofoliculinemie, vaginite și adenomul de prostată.

TACE (*Chlortrianisene*).

Are structură chimică complicată. Este un estrogen de sinteză, eficace oral, are efect îndelungat. Se folosește în cancerul de prostată și în hipogonadismul femel. Se folosesc sub formă de comprimate la cățea.

Androgenii

Androgenii care prezintă importanță majoră sunt:

- **testosteronul**,
- **dihidrotestosteronul și**
- **androsteronul.**

Testosteronul este transformat în :

1. *Dihidrotestosteron*, cu activitate biologică în testicule, și
2. *Estradiol*, în encefal, pentru inducerea libidoului masculilor.

Androgenii sunt produși în celulele Leydig ale testiculelor, iar **testosteronul** este produs și în epididim, la armăsar. Testosteronul este metabolizat la *17-keto steroizi* de către steroid dehidrogenază și la un metabolit polar prin hidroxilare.

La masculii androgenii stimulează spermatogeneza, creșterea, dezvoltarea și secreția de fluid de la nivelul testiculelor, apariția caracterelor secundare masculine, dezvoltarea musculară.

La femele sunt principalii precursori ai sintezei de estrogeni din foliculi. Fac parte de asemenea din sistemul de feedback negativ care controlează LH-ul și FSH-ul.

La animale are utilitate destul de scăzută în controlului funcției de reproducere.

Eliminarea testosteronului se realizează prin urină sub formă de *androsteron*.

Propionatul de testosteron, în cazul în care este administrat vacilor sau vițelelor, timp de 20-30 zile, dă la androgenizarea femelelor, care pot fi utilizate la detectarea estrului celorlate femele, deoarece vacile androgenizate execută saltul asupra femelelor în călduri. Cu toate că androgenii sunt implicați în spermatogeneză, nu au nici un rol în cazul masculilor cu o producție spermatică scăzută, datorită feedback-ului negativ care se soldează cu scăderea eliberării de FSH și LH, exacerbând problema în loc să o rezolve.

Toxicitate. Androgenii favorizează retenția sodiului, ceea ce va conduce la o retenție de fluide suficient de mare pentru a cauza agravarea ulterioară a insuficienței cardiace.

Este posibilă *virilizarea* nedorită a femelelor, efect secundar care poate fi reversibil în cazul retragerii androgenului. Este posibilă afectarea *in utero* a fătului de sex femel; Androgenii exacerbează *hipertrofia prostatei*.

Testosteronul

A fost obținut inițial din testicule (astăzi se sintetizează). Acest hormon asigură instinctul sexual și asigură stimularea, dezvoltarea și funcționarea organelor genitale masculine fiind răspunzător și de caracterele sexuale secundare. Se administrează în deficiențele endotesticulare, atenuază tulburările trofice, vasculare și nu în ultimul rând nervoase care apar în urma deficienței.

În medicina veterinară se folosește rar, la femele hormonul determinând efecte inhibitorii (antagonist al hormonilor estrogeni). Din această cauză se folosește în hiperfoliculinemie, galactoree, în neoplazii, mai ales în carcinom mamar.

Se recomandă pentru reglarea ciclului ovarian și atunci se asociază cu estradiolul.

Cel mai utilizat testosteron este enantatul de testosteron care are o acțiune de lungă durată prin eliberarea gonadotropinelor. Acest fapt va ușura procesul de maturare al foliculilor, ajută la ovulație și instalarea căldurilor și nu în ultimul rând la procesul de luteinizare.

Comerciale

Fecundan

Conține asocierea de *testosteron enantat* și *estradiol*. Se folosește pentru diagnosticul gestației la 10-15 zile de la montă sau de la inseminare la vaci precum și pentru diagnosticul gestației la scroafă.

Gravignost

Are aceeași compoziție și se utilizează pentru diagnosticul gestației la scrofițe.

Testolent

Are acțiune de cca. 3 săptămâni și conține propionat și fenilpropionat de testosteron.

Metiltesto

Este singura formă de compus androgen administrabilă per os.

Androgenii sunt de asemenea compuși anabolizanți:

Cel mai folosit este **Clostebolul** (steranabol).

Madiolul

Este folosit de obicei în anorexia nervoasă, dozele virilizând femelele.

Dianabolul (Naposin)

Este cel mai puternic anabolizant.

Un alt produs utilizat este *Anabolinul*.

Anti-androgenii

Delmadinon-acetatul

Este *6-cloro-17 α -hidroxi-pregnan-1,4,6-trien-3,20-dion-acetatul*, și este o structură progestagenă. Este recomandat pentru controlul hipersexualității la câini și motani, tratamentul tumorilor și al dermatozelor corticosteroideo-rezistente, cât și pentru anumite probleme comportamentale, cum ar fi agresivitatea.

Acțiunea se realizează prin comotația cu androgenii pentru recetori și trebuie să fie utilizați cu precauție la animalele cărora li se administrează concomitent alți steroizi.

Doza este de 1-3 mg/kgc, pe cale i.m. sau s.c., dozele mai mari fiind destinate câinilor de talie mai mică. Efectul apare la aproximativ 4 zile și persistă pentru 3-4 săptămâni, moment în care tratamentul poate fi repetat.

Imunizarea împotriva androgenilor

Androgenii sunt precursorii sintezei de estrogen la femele. Experimentele au arătat că neutralizarea androgenilor prin imunizare, la ovine, crește rata ovulației și numărul produșilor de concepție de la 5 la 305.

Procedeele implică o primă imunizare împotriva conjugatului *androstendion-albumină serică umană* în dextranul corespunzător la 8 săptămâni și un booster cu 4 săptămâni anterior introducerii berbecilor în turmă.

Acest tratament este disponibil comercial (*Fecundin* Coopers). Este important să se mențină un interval de 4 săptămâni între introducerea berbecilor și booster, pentru a evita

mortalitatea embrionară: poate fi administrat în oricare stadiu al ciclului, cu conduția menținerii intervalului de refacere la introducerea berbecilor.

1.6. Prostaglandinele

Prostaglandinele sunt derivați endogeni ai acizilor grași, ce prezintă o vastă activitate biologică. Ei sunt sintetizați în marea majoritate a țesuturilor, dar acționează local. Au fost descoperite în America în anii '30. Sunt substanțe care aparțin *grupeii lipidice*. Au fost întâlnite prima dată studiindu-se activitatea spermei asupra uterului. Din sperma umană și din veziculele seminale a fost identificată o substanță care s-a denumit *greșit* prostaglandină, pentru că se credea că această substanță este produsă de către prostată. În realitate, prostata nu produce nici un fel de substanță, ci aceasta se produce în veziculele seminale.

Prostaglandinele se pare că se pot produce și în alte țesuturi, pentru că au fost identificate pe toate membranele celulare. Primele prostaglandine cristalizate și purificate și prima separare a lor a avut loc în anii '60, când au apărut primele grupe: E și F.

Astăzi se cunosc aproximativ 23 de prostaglandine naturale. Fiecare grup al prostaglandinelor a fost denumit cu câte o literă (A,B, C, D, E, F, G, H, sau I), care denotă modificările structurale în gruparea funcțională a inelelor. Sunt sintetizate din acidul arahidonic liber, prin oxidarea acestuia pe cel puțin două căi diferite: cea catalizată de *ciclooxygenază* va duce la producerea de *prostaglandine* și *tromboxan*.

Structural, prostaglandinele constau în două inele ciclopentanice cu două lanțuri laterale alifatic. S-au realizat și formule sintetice numite *prostanoizi*. Aceste substanțe au calitatea că sunt active *per os*.

Chimic, prostaglandinele au ca bază *acidul prostanoic*, un acid gras care conține 20 atomi de carbon incluși într-un nucleu pentaciclic și două catene laterale nesaturate.

Mod de acțiune. Prostaglandinele sunt active în organism de la nivelul pico sau nanogramelor. Cele care provin din lichidele seminale determină: vasodilatație locală, stimulează mobilitatea spermatozoizilor, produce luteoliză ovariană, contractă fibrele musculare uterine, acest efect ocitocic producându-se mai ales în cazul *PGF-2alfa* care pot întrerupe gestația.

Alte prostaglandine sunt eficiente în *hipertensiunea arterială* *PGA* și *E*, *aritmii* *PGE1*, *boala ulceroasă*, *tromboembolii*. Prostaglandinele sunt metabolizate de către enzime în pulmoni, ficat și rinichi și se comportă ca și hormoni numai în cazul în care ste prezent un sistem vascular specializat pentru a permite livrarea la nivel local. Au un rol în procesul de

ovulație (PGE₂ și PGF_{2α}), luteoliză, transportul gameților, motilitatea uterină și contracțiile miometrului, expulzarea anexelor fetale și mișcările spermatozoizilor în tracturile genitale masculine și femele.

Principala utilizare în reproducere a acestor hormoni este legată de efectele luteolitice pe care le posedă. În cazul în care nu se instalează gestația, endometrul sensibilizat de progesteron dezvoltă rapid receptori pentru oxitocină în urma stimulării exercitate de estrogeni. Legarea oxitocinei la receptori la sfârșitul fazei luteale pare să fie responsabilă de eliberarea PGF_{2α} în manieră pulsatilă, ceea ce cauzează regresia corpului luteal. Corpul luteal al primatelor este în general refractar la PGF_{2α}, iar CL al animalelor domestice este refractar în perioada incipientă a ciclului estral.

De exemplu:

- *vacile sunt refractare în zilele 5-7,*
- *oile până în zilele 4 sau 5,*
- *scroafele până în ziua 12 iar*
- *iepele până în ziua 5.*

Deci, prostaglandinele nu se utilizează la suine datorită perioadei refractare prea lungi, dar nici la oi, deoarece poate fi afectată fertilitatea la ciclurile estrale următoare. În prezent sunt disponibili pe piață numeroși analogi sintetici ai PGF_{2α}, care au fost obținuți prin modificarea moleculei naturale. Efectele majore diferă în funcție de situsul modificării și de compoziția chimică specifică.

La *iapă*, proprietățile luteolitice ale PGF_{2α} sunt utilizate pentru inducerea estrului la:

1. *iepele rămase negestante în urma monteii sau IA*
2. *iepele care au fost diagnosticate ca și fiind pseudogestante sau având anestrul prelungit*
3. *la iepele la care s-a diagnosticat gestație gemelară, anterior zilei 35, (dacă acesta este tratamentul de elecție)*
4. *sincronizarea ciclurilor iepelor donoare cu a celor receptoare, în cazul transferului de embrioni.*

Doza trebuie să fie atent aleasă, deoarece unele animale, în urma efectului stimularilor asupra musculaturii netede, pot manifesta efecte adverse, cum ar fi tahicardia. Estrul apare, în cazul unui corp luteal sensibil, la 25 zile mai târziu, fertilitatea fiind normală în cazul în care iepele sunt inseminate la momentul potrivit. PGF_{2α} este utilizat pentru inducerea luteolizei la *vacii*:

1. vacile la care s-a stabilit faptul că ovulația a acut loc, dar care nu au fost detectate sau nu sunt în estru,
2. infecției uterine susținute de prezența corpului luteal.
3. întreruperea gestației până în ziua 150
4. inducerea parturii la vaci în cazul în care li se administrează cu câteva zile înaintea date presupuse a parturii, deși s-a constatat că în numeroase asemenea cazuri crește incidența retenției învelitorilor fetale
5. sincronizarea ovulației.

În legătură cu **sincronizarea** ovulației la bovine, trebuie să se ia în considerare:

1. injecție dublă la 11-12 zile distanță una față de cealaltă, urmate de inseminarea la 72 și 96 ore post injecție,
2. injectarea fie în cazul palpării unui corp luteal fie a măsurării nivelelor plasmatice ale progesteronului, urmată de inseminarea la estru detectat,
3. injectarea tuturor vacilor și inseminarea celor care au intrat în călduri în urma primei injecții,
4. la sfârșitul celor 7-10 zile de tratament cu progesteron se injectează prostaglandine în doze luteolitice la animalele cu corp luteal activ. Vacile injectate cu $PGF_{2\alpha}$ sau unul din analogii sintetici ai acestuia intră de obicei în călduri la 3-7 zile post tratament. fertilitatea este normală în cazul inseminării la momentul oportun.

PGF-2alfa (Enzaprost, Oestrophan).

Este o prostaglandină cu rol important în creșterea animalelor, având un rol luteolitic și unul de contracție ale musculaturii netede. Se cunosc fiole de 1ml ce conțin 5mg PGF-2alfa, sub denumirea comercială. Se recomandă la bovine pentru declanșarea căldurilor fecunde, efectul apare la 3-4 zile de la prima administrare, corpul galben (în special cel cu chiști) regresează, iar în caz de retenție placentară, uterul intră în involuție. La cățele se poate declanșa parturiția și expulzarea rapidă a învelitorilor fetale și a feților mumificați. Doza este de 5mg/animal.

Lutalyse (Dinoprost)

Este un produs sintetic de PGF-2alfa, cristalin, livrat în fiole de 10ml 5%. Se administrează pe cale i.m. la bovine, cabaline și suine. Medicamentul induce regresia corpului galben și stimulează bronhoconstricția și musculatura netedă, în general. Se recomandă în controlul estrului și al ovulației la bovine și cabaline, pentru tratamentul în special a corpului galben funcțional, dar la animalele la care nu se observă manifestări de

estru. Se mai recomandă în metrite cronice, piometrite la bovine, pentru dirijarea reproducției. Determină regresia corpului galben care este urmată de estru și/sau ovulație.

Estrumate

Este un analog sintetic prostaglandinic, înrudit cu PGF-2alfa.

Este un luteolitic cu potențial ridicat la bovine. Luteoliza este urmată în mod obișnuit de revenirea estrului la 2-4 zile după primul tratament și instalarea ovulației normale.

Administrarea se face i.m., pentru dirijarea funcției de reproducție făcându-se de obicei 2 injecții la 11 zile interval, realizându-se astfel instalarea corectă a ciclului la bovine. Fertilitatea normală poate fi posibilă după două inseminări care se efectuează la 72 și 96 ore de la a 2-a injecție.

Doza este de 2ml (5,10,100 x unidoze Mallinckrot). Nu se folosește la animalele gestante, pentru că produc luteoliza, deci avort.

Alte utilizări

Prostaglandinele mai pot fi produse și de către *celulele tumorale*. Acestea inhibă macrofagele, fiind create condiții de favorizare a metastazelor, deci scad citotoxicitatea globulelor albe.

De asemenea se mai cunoaște și o acțiune *inhibitoare asupra limfocitelor care induce fenomenul de respingere a grefelor*. De aceea administrarea PG din categoria E va produce suportarea grefelor. Studiindu-se însă rolul nefast în evoluția procesului cancerigen, s-au căutat substanțe cu rol inhibitor asupra PG, găsindu-se unele *anti-PG* care dau unele speranțe în terapia anticanceroasă.

Medicația uterului

Substanțele ecbolice

O substanță *ecbolică* este o substanță care stimulează contracțiile uterului gestant.

Anumite medicamente au capacitatea de a induce parturiția înainte de termen și sunt cunoscute sub denumirea de substanțe abortigene.ecbolicele se administrază la sfârșitul gestației, în general în momentul în care parturiția a început. Acțiunea lor este de a crește contractilitatea miometrului.

Există o *diferență majoră* între ecbolice și abortigene, care în mare parte constă în însuși scopul pentru care sunt utilizate și nu în diferențele existente între modurile de acțiune.

Ecbolicele sunt indicate în:

1. *timpul parturii, în cazul în care poziția și prezentarea fătului sunt normale și cervixul este dilatat corespunzător;*
2. *pentru stimularea involuției uterine în cazul în care tonusul uterului post-partum este scăzut*
3. *pentru hemoragiile post-partum în cazul inerției uterine sau a revenirii lente, trebuie să se administreze doze mai mici, dar repetate.*

Numeroase substanțe au efecte ecbolice, inclusiv toate tipurile de purgative, în special cele „drastice”, antracenele sau purgativele neuromusculare. În ciuda faptului că există numeroase substanțe cu acțiune ecbolizantă, puține dintre acestea sunt utilizate în terapie, dintre care ergotul și derivații săi, extractele de hipofiză posterioară și prostaglandinele.

Alcaloizii ergotului

Ergometrina

Este extrasă natural din cornul secarei (secara care a fost infestată de *Claviceps purpurea*). *Ergometrina* are capacitatea de a induce contracții uterine; are de asemenea proprietăți vasoconstrictoare asemănătoare ergotului care cauzează gangrena extremităților la bovine. Ea nu se mai administrează în perioada parturii, deoarece uneori determină apariția contracțiilor spasmodice, întârziind astfel parturii, dar totuși rămâne o substanță valoroasă în stadiul 3 al travaliului unde apariția rapidă și durată lungă a vasoconstricției pe care o induce și acțiunile puternice de stimulare a contracțiilor miometrului asigură involuția uterină rapidă și controlarea hemoragiilor post-partum. Actualmente ergometrina se mai regăsește în preparatele menite să favorizeze expulzia placentei reținute la bovine.

Metilergometrina

Este mai puternică decât ergometrina, dar îi *lipsesc efectele vasoconstrictorii*. *Dozarea* maleatului de ergometrină, sub formă de tablete sau formă injectabilă este:

lepe și vaci - 10-20 mg

Ovine și suine - 0.5-1 mg

Cățe - 0.2-1 mg

Pisică - până la 0.125 mg

Oxitocina

Este o substanță produsă în neuronii nucleilor supraoptici și paraventriculari ai hipotalamusului și este stocată în hipofiza posterioară. Corpul neuronilor produce, în reticulul endoplasmatic rugos, o polipeptidă care este depozitată în granule secretorii.

Axonii terminali ai acestor neuroni sunt prezenți în hipofiza posterioară. În timpul transportului granulelor neurosecretorii de-a lungul axonului, oxitocina este desprinsă de proteina neurofizin transportoare. Aceasta nu are activitate biologică cunoscută.

Oxitocina conține 9 aminoacizi și are o greutate moleculară de 1007 Da. Are o perioadă de înjumătățire scurtă (minute) și este rapid descompusă în aminoacizii constituenți. Eliberarea de oxitocină din hipofiza posterioară este controlată de mecanisme adrenergice și colinergice, asemenea peptidelor opioide și estrogenilor.

Receptorii opioizi sunt prezenți în hipofiza posterioară și în urma legării pare că este blocată secreția de oxitocină la peptidul terminal. Secreția de oxitocină poate descrește în timpul stresului.

Oxitocina acționează prin legarea la receptorii specifici prezenți în miometru și în glanda mamară; aceștia din urmă cresc în timpul gestației și rămân într-un număr constant pe perioada lactației. În miometru, numărul receptorilor crește doar anterior parturii, după care numărul lor descrește.

Pregătirea miometrului de către progesteron pare să fie esențială înainte ca estrogenii să poată induce formarea receptorilor miometrali. În urma legării, oxitocina stimulează contracția musculaturii netede, favorizând eliberarea de PGF_{2α}, care va iniția luteoliza.

Injecțiile cu oxitocină sunt utilizate în special pentru a grăbi expulzarea fătului în cazul în care s-a pus diagnosticul de inerție uterină.

Utilizarea ei în acest scop trebuie limitată la cazurile în care prezentarea și poziția vițelului sunt normale.

Oxitocina este adesea utilă în expulzarea ultimului produs de concepție (cățel, purcel, pisică). După parturii, oxitocina va ajuta la expulzarea anexelor fetale și va accelera involuția uterină.

Injecția *intramurală* la bovine, în urma cezarienei, grăbește involuția uterină și menține sub control hemoragiile.

În cazul *prolapsului uterin*, injectarea de oxitocină în mai multe părți ale organului reduce gradul de îngroșare și contractă uterul eversat, care astfel va putea fi repus cu ușurință.

Agalaxia funcțională la scoafe răspunde, în interval de câteva minute la administrarea intramusculară și în câteva secunde la administrarea intravenoasă de oxitocină.

Administrată i.v., oxitocina, în doze de 10-40 unități a fost utilizată în tratamentul mastitelor la bovine, și a ajutat la exprimarea întregii cantități de lapte patologic din sferturile

afectate, putându-se astfel administra chimioterapicele; oxitocina trebuie administrată în injecții profunde i.m. Soluțiile trebuie să fie diluate de 1:10.

Spasmoliticele uterine

Inhibitoarele miometrului

Există situații în care este necesară suprimarea contracțiilor uterine, cum ar fi de exemplu în timpul încercărilor de embriotomie sau remedierea prezentărilor vicioase. Uneori, uterul pare să prezinte spasme incoordonat în locul contracțiilor, întârziind astfel parturiția. Aceste situații, precum și supradozarea de ecbolice reprezintă indicații pentru utilizarea spasmoliticelor. Principalele substanțe care au fost utilizate au inclus **perpherazina și heroina**, în medicina umană; în prezent se preferă utilizarea agoniștilor de β_2 adrenoceptori. Aceste substanțe acționează direct asupra celulelor miometrului, determinând relaxarea acestora; acest răspuns este sporit de stadiul de gestație. Această acțiune antagonizează acțiunea exercitată de substanțele ecbolice și este antagonizată de medicamentele β -adrenoceptor –blocante.

Isoxuprina

Este un agonist mixt de β -adrenoceptor, comercializat ca și produs uterorelaxant pentru speciile domestice. Se administrează pe cale intramusculară, în doze de 0.5 mg/kgc., la toate speciile. Efectul este aparent după 15 minute și durează 1-2 ore, după care administrarea poate fi repetată dacă este nevoie.

Efectele secundare care pot să apară includ tahicardia, vasodilatația periferică și tremorul muscular.

Clenbuterolul

Este un agonist β_2 , comercializat pentru utilizarea ca și bronhodilatator la cabaline. Capacitatea acestui produs de a inhiba contracțiile uterine este atât de puternică încât necesită retragerea produsului înainte de termenul presupus al fătării. Poate fi utilizat la vaci pentru suprimarea contracțiilor miometrului timp de 6-8 ore, fiind util astfel în amânarea parturițiilor de noapte în cazul fătărilor dificile.

Dilatatoarele cervixului

Relaxarea inadecvată a tractului genital și în special dilatarea incompletă a cervixului reprezintă indicații pentru efectuarea operației de cezariană. În timp ce activitatea hormonală produce, în mod normal relaxarea tractului genital, există cazuri clinice la care

acest răspuns este prea lent, necesitând administrarea de substanțe care să suprimă contracțiile miometrului și să aibă aceleași indicații ca și agonist de β -adrenoceptor.

Proquamezina

Este un derivat de fenotiazină ce are proprietăți miorelaxante pentru musculatura netedă; se administrează lent, în injecții i.v. Este recomandat și pentru ameliorarea simptomelor în colici, urolitiază. Este recomandat un tratament per 24 ore și nu este recomandată administrarea simultană a altor derivate fenotiazinice. Un preparat care conține **fenpipran și fenpipramină (Efosin)** este recomandat pentru administrarea pe cale intramusculară. În absența răspunsului dorit, administrarea se poate repeta după 30 minute. Atât proquamezina cât și Efosinul sunt recomandate pentru situațiile în care contractilitatea uterină trebuie să fie redusă, cum ar fi de exemplu controlul contracțiilor uterine severe și incoordonate, de natură fiziologică sau farmacologic-indusă.

Relaxina

Relaxina este un dipeptid cu o greutate moleculară de aproximativ 6000Da, care constă din două lanțuri de aminoacizi legați prin punți disulfidice. Este prezent în corpul luteal, placentă și uter. Stimulează înmuierea cervixului și a ligamentelor pelvine.

Melatonina

Numeroase animale prezintă călduri sezoniere; în prezent se cunoaște faptul că fotoperioada reglează ciclul reproductiv anual.

Semnalele luminoase acționează asupra retinei și sunt transmise, pe cale neuronală în ganglionul cervical superior și către hipofiză, ceea ce modifică secrețiile zilnice de melatonină. Aceasta se secretă în ritm circadian cu nivele foarte scăzute în timpul zilei, nivel care crește și rămâne la nivel ridicat odată cu lăsarea serii. Se poate spune așadar că durata unei nopți poate fi măsurată prin determinarea concentrației de melatonină. Semnalele pe care le transmit concentrațiile diferite de melatonină la nivelul hipotalamusului și reglează secreția de GnRH și implicit frecvența pulsurilor de LH din timpul anestrului.

Administrarea de melatonină oilor în luna iunie va mima efectele zilelor mai scurte și va devansa sezonul de reproducere cu 2-3 săptămâni; rata ovulatorie fiind în general mare.

Melatonina poate fi administrată zilnic, injectabil sau în furaje, după amiaza, prin metoda implanturilor (*Regulin*) sau în boluri ruminale (metodă deocamdată în stadiu experimental). Aceasta este o metodă alternativă pentru luarea în considerare a posibilității devansării sezonului de reproducere la ovine.

Melatonina, sub forma implanturilor, poate grăbi apariția blăunii hibernale la nurea cu 4-6 săptămâni.

5.4.3. Hormonii suprarenalieni

Nu au efecte directe asupra controlului funcției de reproducere, fiind implicați doar în inițierea parturii; secreția de ACTH din hipofiza fătului, care stimulează eliberarea de cortizol fetal este evenimentul care inițiază parturiția la animale.

Cortizolul

Modifică tiparul enzimatic steroid din placentă, rezultând conversia progesteronului la estrogen. La rândul lui, acesta declanșează evenimentele care conduc la expulzarea fătului. Principalele tipuri de corticosteroizi utilizați sunt:

Glucocorticoizii solubili cu acțiune scurtă, cum ar fi *dexametazona* și *betametazona*.

Derivați cu acțiune lungă, preparați prin esterificarea alcoolului din catena laterală

Preparate care prelungesc rata de eliberare de la locul injectiei

În cazul în care vacilor aflate în zilele 250-260 ale gestației li se administrează glucocorticoizi cu durată lungă de acțiune, 40-50% dintre vaci vor făta în termen de 10 zile de la tratament. Vacilor aflate în *preajma parturii* (peste 270 zile de gestație) poate să li se administreze o injecție cu un corticosteroid cu acțiune scurtă; majoritatea vor făta în 1-3 zile de la tratament. *Mortalitatea neonatală* este mai mare în cazul în care parturiția a fost indusă între zilele 250-260.

Retențiile învelitorilor fetale au fost constatate la 20-30% din femele, chiar și 12 zile post-partum. Producția de lapte și funcțiile reproductive ulterioare au fost aparent normale.

Corticosteroizii sunt utilizați și pentru inducerea parturii la ovine, dexametazona și flumetazona fiind eficiente în cazul în care sunt injectate cu 2-3 zile înaintea date presupuse a parturii (15-20 și respectiv 2 mg).

Oile tratate au făcut în termen de trei zile, viabilitatea mieilor și fertilitatea ulterioară fiind normale.

Glucocorticoizii.

Se utilizează cel mai adesea:

- *antiflogistic,*
- *antianafilactici,*
- *antireumatismali,*
- *antihipoglicemianți,*
- *în acetonemie,*
- *furbură,*

- **oftalmii.**

Terapia cu glucocorticoizi este numai simptomatică, producând efect de scurtă durată, mascând afecțiunea fără să combată cauza. De aceea, în terapia antiinfecțioasă se asociază cu antimicrobiene care au activitate etiotropă propriu-zisă.

Acetatul de cortizon (Cortisone).

Pulbere cristalină, albă, inodoră, amorfă, insolubilă în apă oficală. Se păstrează la *Separanda*. Se comercializează în fiole de 5ml care conțin 25mg substanță activă. Este un glucocorticoid sintetic utilizat ca substituent în insuficiențele suprarenalei, antiinflamator, antialergic, în eczeme, artrite, acetonemii, furbură. Se pornește cu doze de atac, după care se poate intercala cu ACTH.

Hidrocortizonul

Este o pulbere albă, cristalină, inodoră, amară, insolubilă în apă. Este oficală.

Alte produse:

- **Hidrocorton,**
- **Cortisol,**
- **Synthacort,**
- **Dermacortin.**

Se prezintă sub formă de fiole de 1-2ml, soluție apoasă injectabilă care conține 2,5% substanță activă. Este mult mai activ decât cortizonul, putându-se folosi local sau general. Se cunosc unguentele cu acetat de hidrocortizon 1% și cu kanamicină și hidrocortizon.

Bixtonimul

Conține 2% hidrocortizon, efedrină, nafazolină.

Corticin

Uste un unguent oftalmic care conține cortizon și bacitracină. Se utilizează în alergii, artrite, insuficiență suprarenaliană acută, colaps cardiovascular.

Prednisolon (Supercortil, Contarcyl, Ultracorten Supracortizol, Hostacortin H).

Este o pulbere cristalină, alb-gălbuie, insipidă care devine apoi amară, insolubilă în apă, oficală.

Se cunoaște și **acetatul de prednisolon** sub formă de comprimate și soluții injectabile 2,5%. Este de 5 ori mai activ decât cortizonul, având aceleași utilizări. Se administrează local ca unguent 2% sau suspensii 2%.Acționează ca antiinflamator și antialergic, cu utilizări în reumatismul poliartritic, miozite, pneumopatii, oftalmii. Se prezintă sub formă de suspensii apoase cu administrări s.c. și i.m.

Superprednol (Decadron, Milicortene, Dexametason).

Se prezintă sub formă de comprimate și soluții injectabile 1-4‰. Este foarte bun glucocorticoid de sinteză, având efecte antialergice și antiinflamatoare. Este un frenator al axei hipofiză-suprarenală. Se administrează oral și injectabil în afecțiuni reumatismale, rinite, edeme laringiene, urticarie, eczeme, toxiemii, acetonemii și oftalmologie soluții 1‰.

Triamcinolon (Volone, Kenacort).

Este un *glucocorticoid sintetic* asemănător su superprednolul. Are acțiune antiinflamatoare și antialergică. Se prezintă sub formă de comprimate, utilizându-se în insuficiențe corticosuprarenaliene, dermatite, alergii, reumatism.

Un derivat este **Kenalog 40** comercializat în fiole injectabile de 1-5ml. Este un **glucocorticoid fluorurat**, cu acțiune antiinflamatoare și antialergică. Se administrează i.m. profund și intraarticular în burse sau teci tendinoase.

Fluocinolon

Este un glucocorticoid fluorurat cu acțiune antiinflamatoare, antipruriginoasă, antialergică. Normalizează procesul keratinizării.

Mineralocorticoizii

Influențează metabolismul hidro-ionic al organismului, reținând sodiul, clorul și apa. Sunt un subgrup important pentru medicina veterinară.

Mincortid (DOCA, Decorten, Cortenyl).

Este o pulbere albă, inodoră, insipidă, aproape insolubilă în apă. Se prezintă sub formă de fiole de 1ml 0,5 sau 1% suspensie apoasă. **Este un mineralocorticoid sintetic fără acțiune glucocorticoidă.**

Acțiunea de bază este legată de metabolizarea apei și a electroliților. Favorizează retenția sodiului, a clorurilor, apei, intensifică eliminarea potasiului. Are rol în corectarea metabolismului hidroionic care este dereglat în insuficiențele renale, având activitate hipertensivă. Se folosește în șoc operator, traumatic sau obstetrical.

5.4.4. Antidiabetice

Insulina

Este un hormon care se produce în *pancreas*, cu structură polipeptidică, intervenind în metabolismul glucidic. Favorizează formarea glicogenului și inhibă efectul hiperglicemiant al anterohipofizei. Are rol în scăderea cetonemiei și în restaurarea echilibrului acido-bazic.

Acțiunea se instalează după 1-2 ore și durează 12 ore. Se prezintă sub formă de flacoane de 200 U.I:

Dozele sunt:

Animalele mari până la 300 U.I.,

Câine până la 40 U.I.

Datorită efectului de scurtă durată se preferă preparate care se absorb lent și acționează durabil.

De exemplu:

Insulin-novo

Fiole de 10ml care conțin insulină extrasă din pancreas de porc fiind diferită de insulina umană prin ultimul aminoacid al lanțului B.

Kombinsulin

Se prezintă ca flacoane de 400 U.I. care conțin insulină porcină purificată.

HG-Insulin

flacoane de 10ml sau 400 U.I.

Izofan zinc-insulina.

Are acțiunea cea mai lentă.

Se cunosc de asemenea *substanțe substitutive ale insulinei* folosite în hipoglicemie **derivați de guanidină:**

Meguan (Glucophage, Metformin)

Comprimate cu dimetil-guanil-guanidină. Favorizează utilizarea periferică a insulinei, împiedicând inactivarea acesteia prin activarea cu globulinele normale din sângele diabeticilor. Este anorexigenă.

Sulfamidele antidiabetice

Daonil și Glurenorm

Își bazează activitatea *pe stimularea celulelor beta*. În cazul hipoglicemiilor grave provocate de insulină se utilizează **glucagonul**. Este un hormon polipeptidic pancreatic hiperglicemiant produs de celulele alfa.

Acționează prin mobilizarea glicogenului hepatic și transformarea lui în glucoză. Deci, glucagonul lucrează doar în prezența glicogenului din ficat, neavând eficiență în hipoglicemiile cronice. Se prezintă sub formă de fiole care conțin 1 sau 10mg clorhidrat, cu administrare s.c., i.m., rar i.v.

5.4.5. Preparatele tiroidiene și tireostatice

Se cunoaște că în tiroidă există 20% din iodul organic din organism, deși această glandă reprezintă foarte puțin din greutatea corporală (0,02%).

Iodul este un element indispensabil funcționării tiroidei, pentru că intră în compoziția tiroxinei și di-iod-tirozinei, având și alt rol în metabolism.

Tiroxina

S-a extras prima dată din tiroidă, ulterior s-a obținut prin sinteză. Se folosește în hipotiroidism cu administrare parenterală sau orală. Se comercializează sub formă de drajeuri și pulbere de tiroidă care au conținut în tirozină.

Se folosește ca stimulant al metabolismului celular, corectându-l pe cel glucidic și hidric, în insuficiențe tiroidene, mixedem, tulburări trofice ale fanerelor, întâzieri ale dezvoltării psihomotorii.

Tri-iod-tironina

Este un aminoacid al tiroidei care are un atom de iod mai puțin.

Ca preparat comercial se cunoaște:

Tiroton comprimate este un medicament intens activ, cu efect rapid, dar de scurtă durată. Intervine în metabolismul tisular și în echilibrul hidric. Se utilizează în insuficiența tiroidei, cretinism, obezitate, mixedem.

Tyreoton

Este un amestec de *tri-iod-tironină* și *levotirozină*. Are rol eficace în hipotiroidism. Acesta poate fi combătut prin administrarea cu precauție a iodului, oral, sub formă de ioduri. Va avea loc favorizarea sintezei de tiroxină. În unele situații iodul poate exercita un efect asupra anterohipofizei, micșorând formarea hormonului tireotrop.

Consecința va fi scăderea secreției hormonului tiroidian.

Hipertiroidismul poate fi eliminat prin substanțe tireostatice, care din punct de vedere chimic sunt derivați de tiourée. Radicalul tiourœic inhibă secreția de hormon tiroidian.

Metiltiouracil (Alkirol)

Sunt comprimate care deprimă funcția de sinteză a hormonilor tiroidieni. Se folosește în boala Basedow și adenomul tireotoxic. S-a folosit pentru îngrășarea porcilor și păsărilor.

Carbimazolul (Neomercazole).

Este un tireostatic foarte activ, încetinind formarea hormonului și scăzând metabolismul bazal.

5.4.6. Preparatele paratiroidiene

Hormonul paratiroidian nu a fost pus încă în evidență în stare pură, dar se pot folosi extracte de paratiroidă care sunt foarte eficiente în hiperparatiroidii. Acest lucru arată că acest hormon există într-un titru ridicat.

Parathormonul

Este extract de glandă paratiroidă cu activitate favorizantă în hipofuncția paratiroidei. Se folosește în: hipocalcemie, hiperfosforemie, tetanie, spasmofilie. În contracararea tetaniilor efectul este destul de lent. Din această cauză în tetanii și în hipocalcemii acute se preferă, în afară de adăugarea sărurilor de calciu și preparatul *Tachystin (Tachydon)* cu administrare *per os* timp de o săptămână. După prima administrare se restaurează calcemia urmare a hipoparatiroidiei și rahitismului rezistent la vitamina D.

5.4.7. Preparatele epifizare

Epifizan

Conține 0,1g substanță activă de epifiză proaspătă în soluție injectabilă. Are activitate antigonadică și slab inhibitoare a tiroidei. Se folosește în tratamentul de substituție în:

- *sindrom hipoepifizar (macro genitosomii),*
- *hiper-foliculemie,*
- *călduri prelungite,*
- *fibrom uterin,*
- *metroragii estrogenice,*
- *gestație și lactație imaginară la cățele,*
- *ca adjuvant în hipertiroidie, tulburări de creștere.*

Se administrează s.c., o fiolă de 1ml la 2 zile.

5.4.8. Preparatele timice și alte produse endocrine

Se comercializează în fiole ce conțin 1g de ***timus proaspăt***.

Este un bun stimulant al dezvoltării și maturizării sexuale. Se recomandă în tulburări de creștere, infantilism, distrofii. Se administrează s.c.

Leucotrofina

Se prezintă sub formă de fiole de 2ml ce conțin extract din timus de vițel. Are 2 variante: *per os* 20% și injectabil 1:50. Se folosește în leucopenie, fiind unul dintre cele mai bune stimulante de leucopoieză.

5.4.9. Alte produse endocrine

În ultimul deceniu s-au depistat hormoni care în viitor ar putea să devină foarte eficiente în terapia unor boli. De exemplu:

Endorfinele

Sunt peptide secretate de către encefal și din acest considerent mai sunt numite și *encefaline*. Sediul sintezei sunt neuronii din nucleul caudat, hipotalamus, hipofiză și alte formațiuni nervoase adiacente, posedând o acțiune foarte puternică analgezică, asemănătoare cu a opiaceelor și moderatoare a unor hormoni (vasopresina, ocitocina, prolactina).

Interferonul

Este un hormon de structură lipoproteică, de natură tisulară aglandulară.

Este unul din cei mai buni factori antivirali și inhibitori ai proliferării celulare, fiind un virtual medicament împotriva proliferării virale și în unele neoplasme.

Somatomedinele

Sunt de structură peptidică, se formează în ficat, rinichi, suprarenale. Sunt insulino-mimetice.

5.5. Principalele recomandări în terapia veterinară

Gestagenele

Substanțele gestagene (progestagenii) se recomandă în:

- nimfomanie,
- degenerarea chistică foliculară,
- ca anafrodiziac,
- în combaterea sterilității (datorită insuficienței secretorii a corpului galben),
- pentru sincronizarea căldurilor la ovine,
- produșii sintetici sunt utilizați pentru controlul sau suprimarea estrului și a ovulației.

Condiționări farmaceutice utilizate:

- **Progesteron** (*Progestin, Lutocor*) pulbere cristalină albă, comercializată fiole de 1-2 ml 1%,
- **Medroxiprogesteton** (*MAP, Farlutal*) disponibil sub forma pesariilor intravaginale conținând 60 mg substanță activă (s.a.) sau sub forma injecțiilor unice în suspensie uleioasă,
- **Acetatul de melengestrol** (*MGA 60*) administrat p.o., conținând 1mg s.a. în 7,5 mg pulbere.
- **Acetatul de fluorogeston** (*FGA*) sub formă de pesarii cu un conținut de 60 mg s.a.

- **Norgestomet** (*Norethandrolone*) sub formă de implant subcutanat cu 3 mg s.a. sau soluție injectabilă 3 mg s.a. în combinație cu estradiol valerianat,
- **Proligeston** suspensie apoasă injectabilă conținând 100mg proligeston/ml,
- **Clormadinon acetat (CA)** suspensie injectabilă cu 10 mg s.a./ml sau comprimate cu 10 mg s.a./comprimat.

Progesteronul și progestinele sintetice au ca efecte secundare principale: hiperplazia chistică a endometrului, supresia corticosuprarenalei, inducerea sau exacerbarea diabetului zaharat, dezvoltarea glandelor mamare, masculinizarea fătului de sex feminin.

Estrogenii

În terapia veterinară, hormonii estrogeni sunt indicați în:

- parturiție pentru creșterea statusului hiperestrogenic (raport cantitativ estrogen/progesteron în favoarea estrogenilor),
- expulsia fătului mumificat la vacă,
- tratamentul metritei și al piometrului,
- evitarea mezalianței la câine și pisică,
- inducerea estrului și ovulației la animalele aflate în anestr,
- controlul momentului ovulației,
- controlul activității corpului luteal,
- castrarea hormonală a vierilor și a masculilor speciilor de păsări,
- hipertrofia de prostată, tumori perianale la câine.

Printre produsele comerciale folosite enumerăm:

- **Sintofolinul** (*Synestrol, Oestrasol*) hexestrol diacetat, oficial, sub formă de pulbere albă, cristalină, insolubilă în apă, a.u.v. se foloseau fiole de 1, 2, 5 ml, cu administrări s.c. sau i.m.,
- **Dimenformon prolongatum** amestec de estradiol fenilpropionat 10 mg și estradiol benzoat 2,5 mg în 1 ml soluție uleioasă,
- **E.C.P.** preparat având 2 mg de cipionat de estradiol solubile într-un ml de ulei,
- **Gynoestryl retard**, soluție uleioasă cu acțiune prelungită prin eliberare continuă de estradiol timp de 15-20 zile. 1 ml corespunde cu 40000 U.I. benzoat de estradiol,
- **Oestradiol benzoat**, 1 ml conține 5 mg monobenzoat de estradiol, în soluție uleioasă.

Pe lângă feminizarea masculilor, estrogenii prezintă toxicitate, manifestată adesea prin tulburări ale tractului digestiv. Apare polidipsia, poliuria, retenția de sodiu și edemele, care grăbesc apariția afecțiunilor cardiace.

Pe termen lung se va produce supresia hipofizară și, implicit, hipogonadismul sau chistizarea ovarelor. În cazul femeilor, utilizarea pe termen lung a contraceptivelor pe bază de estrogen, duce la creșterea coagulabilității sângelui.

Printre studiile efectuate pe animale și om, s-a stabilit o corelație între stilbestrol și incidența crescută a tumorilor. Se mai remarcă adesea efectul teratogen la animalele gestante și cel cancerigen. Dozele mari, administrate repetat, determină tulburări grave ale măduvei hematogene, cu scăderea importantă a eritrocitelor și leucocitelor, fenomene care pot conduce la moartea animalului.

Apariția hiperplaziei chistice a endometrului. La vacă, terapia cu estrogeni, poate determina numeroase efecte adverse: prelungirea estrului, eritem genital, scăderea producției de lapte, dezvoltare precoce și apariția chisturilor foliculare.

Aceste efecte sunt secundare la supradozaj, iar ajustarea dozelor le poate reduce sau chiar elimina relativ facil.

De asemenea, s-a constatat că, conținutul ridicat în estrogeni naturali ai componentelor florei unor pășuni (genisteină și cumestol) poate fi adesea implicată în etiologiile prolapsului vaginal la ovine și în balanopostita berbecilor.

Androgenii

Din punct de vedere terapeutic, androgenii prezintă interes pentru acțiunea lor specifică în sfera sexuală și pentru efectul lor anabolizant. În sfera sexuală și nu numai, androgenii se folosesc pentru:

- favorizarea migrației testiculare la speciile exorhide,
- deficiențe endotesticulare,
- atenuază tulburările trofice, vasculare și nervoase, ce apar în urma deficienței
- în hiperfoliculinemie,
- galactoree,
- anemii grave pentru stimularea eritropoiezei,
- fracturi,
- neoplazii (carcinom mamar],
- cresc tonusul vezicii urinare,

- convalescență sau afecțiuni renale severe pentru diminuarea bilanțului azotic.

La femele, androgenii au efect virilizant, exprimat prin creșterea clitorisului și modificări comportamentale de tip masculin. În practica veterinară, efectul virilizant era utilizat pentru obținerea vacilor androgenizate, care erau folosite pentru depistarea femelelor în călduri.

Efectul anabolizant al androgenilor sau miotrop, se manifestă prin favorizarea sintezei proteinelor, reducerea excreției de azot, fosfor, calciu și sulf, favorizează creșterea numărului de eritrocite și dilatarea vaselor de sânge.

Produse farmaceutice cu conținut în androgeni:

- *Durateston* o combinație de patru esteri ai testosteronului, fiecare cu o durată de acțiune diferită; propionat de testosteron (6 mg/ml), fenilpropionat de testosteron (12 mg/ml), izocaproat de testosteron (12 mg/ml) și decanoat de testosteron (20 mg/ml),

- *Laurabolin*, 1 ml conține soluție de laureat de nandrolon în conc. de 2, 25 și 50 mg,

- *Sterandryl Retard*, sol. uleioasă, injectabilă de hexahidrobenzoat de testosteron 2,5%,

- *Vebonol*, anabolizant soluție injectabilă; 1 ml conținea 25 mg undecilenat de boldenon.

Androgenii favorizează retenția sodiului, ceea ce va conduce la o retenție de fluide suficient de mare pentru a cauza agravarea ulterioară a insuficienței cardiace.

Este posibilă virilizarea nedorită a femelelor, efect secundar care poate fi reversibil în cazul retragerii androgenului. Este posibilă afectarea *in utero* a fătului de sex femel. Androgenii exacerbează hipertrofia prostatei.

Asocierile estrogeni – androgeni:

- *Fecundan*, soluție uleioasă, injectabilă cu testosteron enantat și estradiol valerianat. La bovine, pentru inducerea căldurilor și diagnosticul timpuriu al gestației,

- *Sesoral D*, comprimate conținând etinil estradiol-metiltestosteron, diuretic, pentru suprimarea lactației și a manifestărilor din pseudogestație la cățea.

6. Utilizarea ilegală a steroizilor ca stimulatori de creștere

6.1. Date cunoscute

Utilizarea steroizilor în scop anabolizant la animalele de fermă, destinate consumului uman, este interzisă în cadrul Uniunii Europene din ianuarie 1988, dar, este răspândită în anumite țări, mari producătoare de carne, precum Statele Unite, Australia sau Africa de Sud. Numeroși factori, care depind de animal, de condițiile de creștere sau de substanța administrată, determină amploarea reacției biologice la steroizii anabolizanți.

Efectul depinde de specie. Astfel, numeroase studii au demonstrat că pentru diferite substanțe, acțiunea anabolizantă era eficace, însă cu efecte variabile, pentru bovine, ovine și suine.

La păsări s-a observat un efect invers, prin apariția unei creșteri considerabile a țesutului adipos însoțită de diminuarea retenției azotate.

Mai mult, în cadrul aceleiași specii au fost înregistrate variații importante, în funcție de vârsta sau sexul animalului, parametrii direct proporționali cu secreția endogenă de hormoni.

Diferențele de creștere în urma administrării de substanțe anabolizante, sunt legate (fig. 1.17), din punct de vedere economic și al dimorfismului sexual, în primul rând, de nivelurile diferite ale hormonilor sexuali endogeni, de receptorii hormonal, care diferă ca număr, afinitate, precum și de acțiunea postreceptoare - masculul necastrat având o creștere în greutate mai rapidă decât cel castrat și mai puțină grăsime, decât femelele aceleiași specii.



Figura 17. Diferențe de creștere între carcase

Aceste observații au apărut, ca urmare, a utilizării hormonilor sexuali ca stimulatori ai creșterii (agenți anabolizanți), când retenția azotului a crescut, în principal, în mușchii scheletici. Într-adevăr, procentul de proteine dietetice reținut ca proteine ale corpului depinde de metabolismul intermediar, în principal, a cărei eficacitate de transformare scade o dată cu vârsta: 80% din proteine dietetice sunt păstrate în organism, în primele 20 de zile de viață față de mai puțin de 50% până la a 80-a zi de viață.

Astfel, controlul metabolic prin aportul exogen de hormoni, poate conduce la creșterea retenției de azot. Activitatea anabolică a hormonilor steroizi poate fi clasificată:

- *în funcție de originea lor* (endogenă sau de sinteză),
- *natura lor chimică* (steroidi sau nu) sau
- *activitatea lor* (androgeni, estrogeni și progesteron).

Principiul general de utilizare al hormonilor, se bazează pe faptul că, pentru a obține o creștere maximă, animalul trebuie să aibă o concentrație de estrogeni similară cu cea a tineretului femel sau o concentrație de androgeni echivalentă cu cea a tineretului mascul.

Steroidii cel mai frecvent utilizați sunt androgenii la femele, estrogenii la masculi și asociațiile de androgeni – estrogeni sau de estrogeni - progesteron la animalele castrate.

Însă, cu toate acestea, utilizarea de combinații de steroidi anabolizanți s-a extins cu rezultate pozitive, la indivizii castrați, de sex masculin. Utilizarea substanțelor anabolizante a fost deja obiectul de studiu al mai multor lucrări științifice. Factorii de variație ai răspunsului la steroidi sunt destul de bine cunoscuți și pot fi grupați în 3 categorii:

a) *factori legați de animal*: sexul și vârsta, cu influențele lor asupra sistemelor hormonale și asupra capacității de retenție a azotului, specia animalelor și nivelul de performanță, care determină modul diferit de exprimare a modificării vitezei de creștere (g/zi sau %);

b) *concentrația nutrienților în azot și energia din rație*, care determină starea nutrițională a animalului și capacitatea de răspuns la stimulii de creștere;

c) *tipul de molecule folosit și posologia*, exprimată în termen de doză, de timpul care trece între administrarea implantului și sacrificarea animalului, frecvența sau modul de distribuție al substanței active.

6.2. Utilizarea estrogenilor în practică

Din analiza rezultatelor cercetărilor raportate de numeroși autori din domeniu, pentru moleculele utilizate frecvent la tauri: 17β -estradiol, zeranol, dietilstilbestrol (DES), hexestrol

(Hex), s-a demonstrat îmbunătățirea sporului mediu zilnic cu doar 4%. Această îmbunătățire a corespuns cu viteza maximă de creștere a unui tăuraș în experimentele efectuate.

Astfel, după cum au arătat Baker și Arthaud (1972) cit. de Schmidley în studiile lor, la tineretul taurin aflat în perioada de creștere, efectul estrogenilor asupra vitezei de creștere, a fost considerat nesemnificativ. La masculii de bovine castrați, care au fost printre cei mai studiați, sporul mediu zilnic a avut o medie generală de 12%.

Efectul pozitiv poate atinge chiar și 50% la animalele hrănite și întreținute corespunzător, dar au fost înregistrate și rate mai scăzute ale creșterii. Diferențele pot fi determinate fie de o perioadă excesivă între administrarea implantului și abatorizare, fie de dozele prea mari de estrogeni, care cel mai adesea pot conduce la închiderea precoce a epifizelor osoase, în timpul tratamentelor.

Administrarea estrogenilor la animalele castrate prezintă un efect pozitiv și adesea superior celui făcut pe animalele necastrate, în aceleași condiții de experiment.

Cu toate acestea, la animalele subnutrite, estrogenii nu au îmbunătățit nici sporul mediu zilnic, nici rata de conversie a hranei, datorită reducerii metabolismului bazal la aceste animale. În cazul femelelor, utilizarea estrogenilor permite mici îmbunătățiri ale sporului mediu zilnic, în jur de 4% conform lucrărilor a numeroși autori, cu o medie înregistrată de 0,045 kg/zi, care poate fi considerată echivalentă cu datele obținute pentru animalele necastrate, unde îmbunătățirea maximă produsă a fost de maxim 0,07 kg/zi.

Cel mai bun randament de creștere, s-a obținut folosind implanturile la începutul perioadei de creștere sau la intervale repetate, datorită faptului că estrogenii sunt secretați în cantități mai mari, la juninci, în această perioadă. În schimb, la animalele adulte sau la cele cu rate mai scăzute ale creșterii, nu s-a observat nici o îmbunătățire, fapt datorat maturității scheletice.

6.3. Utilizarea androgenilor

Utilizarea androgenilor naturali sau sintetici (testosteron, acetat de trenbolon etc.) pentru stimularea creșterii la efectivele de sex mascul necastrat a fost studiată mai rar, deoarece s-a demonstrat că are o eficiență scăzută.

La masculii castrați (bovine), utilizarea trenbolonului sau a testosteronului crește sporul mediu zilnic cu o medie de 20%, rezultate interpretate din compilarea mai multor lucrări științifice. Acest lucru confirmă faptul că androgeni sunt mai eficienți decât estrogenii în stimularea creșterii la animalelor castrate.

La vaci, utilizarea trenbolonului sau a testosteronului determină, în medie, o creștere în greutate de 15%. Acest lucru demonstrează că eficacitatea androgenilor este mai mare decât cea a estrogenilor în cazul efectului anabolic.

Cu toate acestea, însă, au fost observate efecte secundare negative, adică reducerea duratei ciclului estral sau inhibarea dezvoltării foliculare

6.4. Asocierile estrogeni – androgeni

Asocierile de androgeni / estrogeni au fost utilizate pe scară largă în special la animale sterilizate. La bovine, sporul mediu zilnic a fost de aproximativ 0,26 kg/zi, 30%, adică cu 20% mai mult decât în mod normal.

Asocierile de androgeni / estrogeni la masculii necastrați au avut succes, cu o creștere a sporului mediu zilnic de 0,22 kg / zi, față de normal. La vaci, cele mai multe date din literatura de specialitate au fost cu privire la asociațiile de 17 β -estradiol – trenbolon, 17 β -estradiol-testosteron sau zeranol-trenbolon.

Rezultate pozitive, au fost obținute, în principal, în faza de creștere. La maturitate, diferențele nu sunt semnificative, deoarece dezvoltarea musculară și cea osoasă este completă și maturitatea sexuală s-a atins, similar cu ceea ce se observă la femeii după un tratament cu estrogeni.

6.5. Asocierile estrogen – progesteron

Singurele asocieri utilizate la bovinele castrate au fost pe bază de 17 β -estradiol (sau estradiol benzoat) combinat cu un progesteron (acetat de melestrol), au avut rezultate mai scăzute decât asocierile cu un androgen.

În concluzie, asocierea unui androgen cu un estrogen, a înregistrat cele mai mari performanțe, în ceea ce privește viteza de creștere la masculii castrați (de bovine sau de ovine) și într-o măsură mai mică la masculii necastrați. La femele, androgenii par să fie mai puțin eficienți decât estrogenii.

6.6. Principalii factori de variație ai răspunsului la anabolizante

6.6.1. Factorii dependenți de animal

La masculii necastrați implantul cât mai timpuriu al substanțelor anabolizante, singure sau în amestec, determină un efect minim. Curba de creștere ponderală a animalelor cu implanturi se poate suprapune cu cea a animalelor din lotul martor, probabil, datorită

sensibilității foarte mari a axului hipotalamo-hipofizar la feedback-ul negativ al steroizilor din acea perioadă. Greutatea optimă cu tratament pare a fi în jur de 200 - 250 kg, dar poate varia în funcție de tipul de carcasă căutat.

În sectorul cărnii de vită, greutatea animalelor în momentul implantului pare a fi mai puțin importantă, în măsura în care, pe de-o parte, animalele sunt tratate de obicei, după 150 kg de greutate vie și pe de altă parte, implantul folosit este constituit din o combinație de estrogen și androgen.

6.6.2. Durata perioadei de evaluare

Răspunsul la substanțele anabolizante reprezintă durata de timp scursă din momentul realizării implantului până la realizarea performanțelor de creștere dorite (greutatea la sfârșitul testării sau greutatea pentru sacrificare), la aceeași frecvență de tratament.

Durata maximă medie a eficacității diferitelor asocieri este de aproximativ 100 de zile (între 50 și 150 de zile) la animale sterilizate sau nu, diferențele dispărând ulterior.

Pentru estrogeni, implanturile ce conțin formulări cu eliberare lentă, permit obținerea de răspunsuri pozitive chiar și după 500 de zile de tratament, în timp ce formulările clasice de implanturi estrogenice au în medie o eficacitate de 200 de zile.

6.6.3. Structura carcabei

Acțiunea steroizilor asupra compoziției carcabei de ovine și bovine, masculi, femele necastrate și castrate, a fost evaluată printr-o analiză a compușilor principali, pe un număr de 76 de loturi, comparativ cu procentul mușchilor în carcasă, al oaselor (%) și al grăsimii (%) plecând de la datele inițiate de către Levy și col. (1976) cit. de Schmidley.

Rezultatele au relevat că tratamentele cu steroizi anabolizanți a crește sporul mediu zilnic și raportul de mușchi în carcasă, în detrimentul celui de grăsime.

Acest fenomen este mult mai pronunțat la animalele castrate tratate cu asocieri de estrogeni / androgeni și la femelele tinere tratate cu hormoni androgeni sau asocieri.

Caracteristicile carcabei la femelele adulte sunt doar puțin modificate prin tratamentul cu androgeni. În schimb, masculii necastrați care au primit tratament cu asocieri de androgeni / estrogeni, rezultatele obținute au fost variabile.

Dacă li s-au administrat estrogeni s-a observat doar o creștere ușoară a sporului mediu zilnic și a țesutului gras în carcabei. Conformația era întotdeauna a meliorată prin administrarea de steroizi exogeni.

În toate cazurile se observa o dezvoltare mai pronunțată a masei musculare la trenul posterior. Carcasele erau mai scurte și mai compacte (fig. 18), iar loturile păreau mai omogene.



Figura 18. Rezultatul tratamentului îndelungat cu steroizi

6.6.4. Compoziția chimică și calitatea cărnii

Efectul substanțelor anabolizante asupra compoziției chimice a întregului organism animal a fost studiat de-a lungul unei analize în compuși principali, care a inclus sporul mediu zilnic, procentul de apă, de grăsime și de proteine, fie asupra carcusei, fie asupra întregului organism sau chiar asupra unui singur mușchi (cel mai frecvent *lungul dorsal*), atât la bovine cât și la ovine.

Tratamentul animalelor castrate cu asocieri de hormoni steroizi reduc conținutul în grăsime al carcusei și-l cresc pe cel al apei, iar estrogenii simpli sau în combinație cu progestagenii măresc conținutul în grăsime al cărnii, mai ales la masculii necastrați.

Doar androgenii, tind să crească procentul de proteine, cel puțin la nivelul carcusei, însă nu și la nivelul structurii musculare (fig. 19.).

Acest lucru poate fi atribuit diferenței mușchilor în funcție de regiunea analizată, deoarece mușchii prezintă un număr diferit de receptori pentru steroizi; mușchii caracteristici dimorfismului sexual au cel mai mare număr de receptori pentru androgeni și sunt situați cel mai la suprafață.

Oricare ar fi substanțele anabolizante folosite, culoarea cărnii nu se modifică, indiferent de vârsta sau sexul animalului, deoarece e transformat aceleași necesar de oligo-elemente (fier).

Studiile întreprinse cu privire la evoluția pH-ului cărnii după abataj, rezistența la tranșare, deshidratarea din timpul gătirii, precum și calitățile organoleptice, nu arată

diferențe semnificative între carnea provenită de la animalele tratate cu anabolizante sau cele netratate.



(a) (b)

Figura 19. Carne cu substanțe anabolizante (a) și fără (b)

Problema deshidratării din timpul gătitului, depinde de mai multe criterii fizico-chimice ale cărnii, mai ales de gradul de hidratare al acesteia.

Compararea dintre o carne tratată și una netratată, după pierderea în greutate datorată gradului de deshidratare nu duce la nici o diferență semnificativă.

Se cunoaște deja că există mai mulți factori care joacă un rol primordial în calitatea cărnii pusă la dispoziția consumatorilor. Pe lângă sistemele de creștere, trebuie luate în considerare și condițiile de transport ale animalului de la fermă la abator, repausul dinaintea abatorizării, abatorizare, refrigerare și maturarea cărnii.

6.6.5. Biodisponibilitatea și influența pentru sănătatea consumatorilor

Din punct de vedere teoretic, în cazul prezenței cantităților considerabile de estrogeni, sub forma 17 β -estradiol sau estrogeni lipoidali sub formă de reziduuri sau contaminanți în probele de carne tratată cu hormoni, aceștia ar putea să exercite efecte semnificative asupra țesuturilor țintă, cum este și sânul.

Un pericol poate exista pentru consumator dacă bucata de carne provenită de la un animal tratat cu anabolizante, corespunde locului unde au fost practic, administrate.

Cantitățile de substanțe care se regăsesc în asemenea locuri pot avea concentrații de până la câteva zeci de mg timp de câteva luni după administrarea substanțelor. Incidența asupra indivizilor susceptibili precum sugari, femei însărcinate sau vârstnici, nu poate fi neglijabilă.

Lăsând deoparte aceste cazuri extreme, se pare că nu prezintă pericole cu privire la toxicitatea acută, mai ales că reziduurile hormonale se regăsesc în concentrații care nu depășesc în general ppb-ul (ng/g).

Pericolele se pot accentua dacă ingestia unor cantități relativ infime se produce în mod regulat, pe o perioadă îndelungată de timp.

De aceea, este evident, că un aport exogen de substanțe, ce posedă o activitate hormonală, poate determina un dezechilibru al homeostaziei. În acest context, efectele potențiale asupra sănătății umane ale perturbatorilor endocrinieni sunt din ce în ce mai studiate.

Expunerea la acești compuși prin alimentație este suspectată, mai ales, că contribuie într-un mod semnificativ la expunerea zilnică globală.

Astfel, studiul hormonilor steroizi exogeni se dovedește justificat; pe de-o parte că sunt prin definiție perturbatorii endocrinieni cei mai activi; de exemplu, cel mai probabil de a perturba statusul hormonal implicat în biosinteza lor, pe de altă parte că acești compuși sunt asociați în anumite situații cu un pericol de toxicitate directă de tip cancerogenic.

Pericolele sunt astfel de două feluri:

- efecte hormonale necontrolate pe termen mediu și
- efecte cancerogene pe termen lung.

6.6.5.1. Efecte hormonale

Dacă se compară cantitatea de hormoni naturali adusă prin alimentație cu cea produsă zilnic de un om adult, ne dăm seama că aceste cantități nu par să perturbe sistemul endocrin. Pe de altă parte, din punct de vedere cantitativ, acțiunea hormonală a rezidului ingerat de către un individ este foarte redusă din cauza detoxificării hepatice.

Totuși, ceea ce este adevărat pentru hormonii naturali nu este neapărat adevărat pentru derivații sintetici, existând numeroase incertitudini pentru anumiți compuși. În schimb, utilizarea unei doze masive în creșterea animalelor de hormoni precum estrogenii, poate antrena niște concentrații tisulare deloc neglijabile.

Accidentele hormonale descrise în 1979 la Milano sau în 1972 și 1986 la Puerto Rico au deschis cercetările cu privire la supradozaj. În cazul populațiilor sensibile, cum sunt copiii înainte de pubertate, dozele zilnice admisibile fixate de către *Codex Alimentarius* sau de către FDA (1999) sunt foarte critice.

În primul rând priza maximă de securitate pare supraestimată cu generozitate (pentru un copil de 30 kg, aceasta corespunde la 1500 ng/zi), iar în al doilea rând, chiar reevaluată în funcție de secreția endogenă a unui băiețel (5,4 ng/zi) aceasta este supraestimată.

Doza zilnică recomandată de *Codex Alimentarius* este de **200 de ori mai mare** decât cea recomandată de FDA. În acest caz, este necesară definirea unei doze zilnice admisibile care să fie adaptată real riscului pe care îl prezintă hormonii din alimente.

6.6.5.2. Efecte cancerigene

Încă din anul 1932, Lacassagne suspecta o relație între procesele neoplazice și efectul hormonilor sexuali endogeni.

Mai mult, frecvența relativă a cancerelor de sân și a organelor genitale la femeie, au atras atenția asupra unui potențial efect cancerigen al estrogenilor.

În ultimii ani, un număr mare de publicații au avut un impact substanțial asupra percepției umane despre efectele estrogenilor endogeni sau exogeni și incidența cancerului la sân. datele sunt relevante doar pentru femeile aflate la menopauză.

Cea mai mare concentrație de estradiol a fost detectată în rinichi, cu o valoare de 56 ng.kg⁻¹. Dacă o femeie la menopauză ar mânca 1 kg de rinichi, cantitatea teoretică adăugată ar fi de 0,004 pmol.L⁻¹ determinând riscul apariției cancerului.

Prin ingestia de carne de la animale tratate cu substanțe active hormonal este posibil să rezulte niveluri ridicate de expunere în intestin.

Efectul potențial al compușilor androgenici sau estrogenici asupra tractusului gastro-intestinal trebuie luat în considerare.

Se cunoaște deja că sunt diferențe clare între producția de gastrică de acid (cu 40% mai mare la masculi) și incidența ulcerului gastro-duodenal (mai mare la bărbați), boala Crohn (mai mare la femei) și cancerul acolo-rectal (mai mare la bărbați decât la femei aflate la menopauză).

Există dovezi convingătoare că diferența de gen în secreția acidului gastric și cancerul colorectal rezultă din diferențele de secreție/acțiune a estrogenilor la bărbați față de femei, deoarece estrogeno-terapia reduce secreția de acid și expunerea endogenă sau exogenă la acest hormon este protectivă împotriva cancerului colorectal.

Grupul de Lucru al Uniunii Europene (Working party) a ajuns astfel la concluzia, că expunerea la estrogeni, ar avea în intestin, un efect benefic asupra sănătății, în anumite cazuri.

6.6.6. Impactul asupra mediului

The Scientific Committee on Veterinary Measures relating to Public Health (SCVPH) a concluzionat despre impactul asupra mediului a substanțelor active hormonal următoarele:

- animalele din mediul acvatic sunt cele mai sensibile la substanțele hormonal active datorită potențialului mare al acestora de acumulare în țesuturi,
- impactul asupra mediului al steroizilor anabolizanți este potențial mare,
- sunt necesare studii suplimentare pentru a determina stabilitatea chimică și biologică a steroizilor în sol,
- apele de suprafață din aval de o fermă de bovine au fost contaminate cu compuși androgenici și estrogenici, dar identitatea acestora nu a putut fi stabilită.

Morfologia peștilor din acele ape a prezentat semne de perturbare endocrinologică, dar cauza specifică nu a fost identificată.

Recent, într-un studiu realizat de către Scott Mansell și s-a concluzionat că hormonii steroizi prezintă riscuri potențiale pentru pești și organismele acvatice, la concentrații foarte mici. Pentru evaluarea riscului, autorii au colectat probe înainte și după precipitații de lângă o fermă de bovine, precum și probe de sol.

În gunoiul de grajd proaspăt au fost detectate:

- 17 α -estradiolul,
- testosteronul și
- progesteronul,

iar în stratul superficial al solului, după două săptămâni, au fost prezenți:

- 17 β -estradiolul,
- estrona și
- androstendionul.

Concentrațiile de androstendion și progesteron, după o săptămână, au fost mult mai mari în solul superficial, ceea ce sugerează prezența potențialilor precursori cu ar fi sterolii convertiți după excreție.

După ploaie, concentrațiile de androgeni și progesteron au fost cu aproximativ 85% mai mici, însă concentrațiile de estrogen au rămas relativ constante și în această situație

7. Reziduuri hormonale în produse alimentare de origine animală

Nivelurile fiziologice ale hormonilor sexuali în plasma animalelor variază în funcție de specia de animale, categoria, sex și vârstă. Concentrația acestora organism e influențată de maturitatea sexuală, prezența hormonilor în dietă și condițiile generale de creștere.

Apariția estrului poate fi influențat de zeci de plante găsite în hrana animalelor, și anume prin efectul estrogenic al componentelor acestora, cum sunt: izoflavonele, lactonele acidului rezorcilic, cumestanii. Având în vedere toți acești factori, este foarte dificil de a se stabili cu certitudine, nivelurile standard fiziologice ale hormonilor sexuali, în special pentru fiecare categorie de animale.

Hormonii steroizi sexuali sunt parte a sistemului endocrin și se găsesc în diferite limite fiziologice în material biologic animal, prin urmare, simpla lor prezență în sânge, urină sau organe animale nu trebuie să fie întotdeauna considerată ca o dovadă de utilizare ilegală a substanțelor anabolizante. Prezența în organism și variația acestor hormoni, în funcție de vârstă, sex și mulți alți factori, fac identificarea abuzului acestor substanțe în scopul stimulării creșterii foarte problematică. În acest sens, pentru analiza reziduurilor de substanțe anabolizante și capacitatea de a demonstra prezența unei anumite substanțe hormonale într-un material biologic de origine animală, metoda analitică de decelare folosită devine un criteriu determinant pentru depistarea abuzului cu substanța respectivă.

7.1. Specia bovină

Concentrațiile în 17β -estradiol din mușchii de vițel, tăuraș și junincă sunt foarte apropiate (între $5\text{--}15\text{ ng.kg}^{-1}$) putând ajunge până la 40 ng.kg^{-1} în ficatul și rinichii junincilor.

În funcție de studiile care s-au realizat, nivelurile de 17α -estradiol în țesutul muscular al vițelilor și boilor rămân sub limitele de detectare ale diferitelor tehnici de măsurare, și fără să depășească 10 ng.kg^{-1} în ficat, rinichi sau țesutul adipos. Estrona (liberă și conjugată) a fost cuantificată prin RIA, la vițel, la concentrații de 40, 180, 100 și 90 ng.kg^{-1} în mușchi, ficat, rinichi, respectiv țesut adipos. Pe lângă estrogeni, epitestosteron și 4-androstenedion au fost determinați prin GC-MS în țesuturi de bovine, la concentrații de 70 și 190 ng.kg^{-1} . Prin RIA, testosteronul a fost cuantificat la concentrații de 15 ng.kg^{-1} în mușchi de vițel, 40 ng.kg^{-1} în ficat, 250 ng.kg^{-1} în rinichi și 180 ng.kg^{-1} în țesutul adipos.

La taur valorile concentrațiilor de testosteron în țesutul adipos și rinichi au fost raportate respectiv la 2,8 și 10,9 $\mu\text{g.kg}^{-1}$, iar valoarea determinată în mușchi și ficat variind în medie,

între 0,5 și 0,7 $\mu\text{g.kg}^{-1}$. Aceeași echipă a estimat la 70% testosteron sub formă conjugată în ficat și la 40% în rinichi, dar nu au putut să determine testosteronul sub formă conjugată în mușchi. Diferitele concentrații ($\mu\text{g.kg}^{-1}$) observate sunt rezumate în tabelul 3.

Tabelul 3

Concentrații ale hormonilor steroizi în diferite matrice ($\mu\text{g.kg}^{-1}$)

Categoria	Țesut	Progesteron	Testosteron	17 β -estradiol	Estronă
Tauri	Mușchi	0.3 (<0.3–0.4)	0.5 (<0.2–2.8)		
		0.17 (0.06–0.60)	0.34 (0.08–1.05)		0.01 \pm 0.00
	Ficat Rinichi		0.73 \pm 0.10		0.01 \pm 0.00
			0.78 \pm 0.73		<0.01
Țesut adipos		1.44 \pm 0.86		0.04 \pm 0.00	
Masculi castrați	Mușchi	0.4 (<0.3–1.7)	<0.2		<0.01
		0.23 (0.01–2.33)	0.01 (<0.01–0.14)	<0.01	0.00 \pm 0.01
	Ficat	3.89 \pm 0.77	1.05 \pm 0.57	0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
		0.98 \pm 0.21			
	Rinichi	0.26 \pm 0.07)		<0.01	<0.01
		0.35 \pm 0.06		0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.01
Țesut adipos	1.61 \pm 0.29		0.02 \pm 0.00	0.05 \pm 0.00	
Juninci (ciclice)	Mușchi	0.40 \pm 0.08		0.01 \pm 0.00	0.01 \pm 0.00
		2.48 \pm 1.61			
	Ficat	4.55 \pm 0.79		<0.01	<0.01
		2.50 \pm 0.28		0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.02
	Rinichi	18.9 (5.8–43.7)	<0.2	0.01 \pm 0.01	<0.01
		22.7 \pm 4.7 cl	0.07 \pm 0.01	0.01 \pm 0.02	0.03 \pm 0.00
Țesut adipos	3.78 \pm 1.00 cf	0.09 \pm 0.03	0.01 \pm 0.02	0.01 \pm 0.00 cl,cf	
Vaci gestante	Ficat	1.50 \pm 0.32 cl	0.02 \pm 0.01	<0.01	0.02 \pm 0.00
		0.79 \pm 0.25 cf	0.01 \pm 0.00	0.04 \pm 0.00	<0.01
	Rinichi	3.24 \pm 0.70 cl		0.04 \pm 0.00	0.07 \pm 0.00
		0.76 \pm 0.13 cf		0.00)	<0.01 cl,cf
	Țesut adipos	16.7 \pm 16.8	0.61 \pm 0.07	0.01 \pm 0.00	0.04 \pm 0.03
		37.9 \pm 5.5 cl	0.03 \pm 0.01	0.01 \pm 0.01	0.01 \pm 0.00 cl
Mușchi	17.4 \pm 7.3 cf	0.25 \pm 0.06	0.02 \pm 0.00	0.02 \pm 0.00 cf	
Vaci gestante	Mușchi				0.03 \pm 0.00
					0.20 \pm 0.02 t1
	Ficat	10.1 \pm 6.6	0.30 \pm 0.16 t1	0.02 \pm 0.01 t1	0.52 \pm 0.24 t3
			0.42 \pm 0.18 t3	0.03 \pm 0.02 t3	0.01 \pm 0.00 t1
	Rinichi	3.42 \pm 1.37	0.04 \pm 0.01 t1	0.06 \pm 0.05 t1	0.21 \pm 0.04 t3
			0.27 \pm 0.07 t3	1.03 \pm 0.37 t3	0.03 \pm 0.03 t1
Țesut adipos				0.15 \pm 0.06 t3	
Vaci gestante	Mușchi				0.02 \pm 0.01 t1
					0.25 \pm 0.05 t3
	Ficat	6.19 \pm 1.86	1.93 \pm 0.45 t1	0.13 \pm 0.05 t1	0.08 \pm 0.00 t1
			4.01 \pm 2.27 t3	0.27 \pm 0.08 t3	0.14 \pm 0.04 t1
	Rinichi				0.01 \pm 0.00 t1
					0.55 \pm 0.07 t3
Țesut adipos				0.78 \pm 0.64 t1	
Vaci gestante	Mușchi				2.77 \pm 1.50 t3
					0.01 \pm 0.00 t1
	Ficat	239 \pm 116	0.41 \pm 0.10 t1	0.02 \pm 0.01 t1	0.01 \pm 0.00 t1
		336 \pm 107	0.69 \pm 0.23 t3	0.06 \pm 0.01 t3	3.96 \pm 0.55 t3
	Rinichi				0.04 \pm 0.34 t1
					1.74–3.00 t3
Țesut adipos					

Nota: cl – vacă, faza luteală; cf – faza foliculară; t1 – primul trimestru de gestație; t3 – al treilea trimestru de gestație.

7.1.1. Distribuția reziduurilor în funcție de țesut

În **țesutul adipos**, în principal se regăesc estrona (62%), urmată de către 17 β -estradiol (25%), apoi de 17 α -estradiol (13%).

În **țesutul muscular**, nu s-a putut detecta 17 α -estradiol, iar ceilalți estrogeni s-au dovedit a fi la concentrații similare.

În **ficat** și **rinichi**, situația se schimbă, în sensul că 17 α -estradiolul este compusul predominant (76-100%), pe când estrona și 17 β -estradiolul sunt prezenți la concentrații scăzute. Kaltenbach și col. au studiat metabolismul lui (4-¹⁴C) estradiol-17 β și a lui (4-¹⁴C) estradiol-17 β -3-benzoat după injectarea subcutanată a trei doze zilnice de 1 mg.

Autorii au descoperit de trei ori mai multă radioactivitate în țesutul adipos decât în cel muscular. Valorile cele mai crescute au fost observate la nivelul ficatului și al rinichilor. 17 β -estradiolul și estrona par a fi metaboliții cei mai importanți din țesutul adipos și cel muscular, pe când 17 α -estradiolul este metabolitul cel mai important din țesutul hepatic.

Benzoatul de estradiol nu a putut fi detectat în acest studiu, fapt ce indică hidroliza rapidă a acestui ester. În țesuturile analizate, ponderea majoritară ce a fost regăsită a corespuns formelor conjugate (glucuronid de la 85 la 95%). Într-un studiu realizat de Daxanberger și col., aceștia au concluzionat că la vacile negestante, reziduuri de 17 β -estradiol și estronă se găsesc în jurul a 10 pg/g.

În ficat și rinichi, cantitatea de reziduuri va fi mai mare datorită conjugărilor de estrogen.

Pe perioada gestației, estradiolul se acumulează în ficat și rinichi până la **100-500 ori** mai mult, în grăsime de cinci ori, iar în mușchi de trei ori mai mult.

Datorită caracterului mai lipofilic al estronei, concentrația acesteia crește până la de **300 de ori** în grăsime și până la de 30 de ori în celelalte țesuturi, atunci când se compară cu valorile vacilor negestante.

Maume și col. au demonstrat că o proporție importantă (>80%) din 17 β -estradiolul prezent în țesuturi (muscular și ficat) se găsește sub formă de esteri ai acizilor grași. Aceste rezultate prezintă o mare importanță având în vedere proporția de grăsime conținută în anumite produse alimentare, (ex. lapte, ouă).

În studiul realizat de Courant și col. (2008), prezența reziduurilor de hormoni steroizi în probele colectate de la animale tratate și netratate cu substanțe anabolizante, în mușchii, rinichi și ficat, par a fi surse de androgeni și estrogeni.

În rinichi, metaboliții majoritari cuantificați, la animalele netratate au fost 5-androsten-3 β , 17 α -diol și etiocolanolon în rinichi (cu valori medii de 3,44, respectiv 2,13 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$), DHEA

și 17β -testosteron în mușchi ($0,30$, respectiv $0,23 \mu\text{g.kg}^{-1}$) și 5 -androst- 3β , 17α -diol și 5α -androst- 3β , 17α -diol în ficat (cu valori medii de $5,86$, respectiv $1.10 \mu\text{g.kg}^{-1}$).

La animalele tratate, concentrația androgenilor a scăzut în majoritatea matricelor, cu excepția ficatului, unde au rămas la niveluri similare.

În ceea ce privește estrogenii, 17β -estradiolul a fost identificat la concentrații foarte mici la animalele netratate, aproape de limita de detectare, folosită în metodă.

După tratamentul cu anabolizante, nivelul de reziduuri de 17β -estradiol a crescut de cinci ori în rinichi ($0,20 \mu\text{g.kg}^{-1}$) și de 10 ori în mușchi ($0,09 \mu\text{g.kg}^{-1}$). 17α -estradiolul a fost estimat la o medie de $0,39 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

7.2. Specia suină

Claus și col. au cercetat trei hormoni (17β -estradiol, estrona și testosteronul) în diverse țesuturi de porc. La femele și la masculul castrat, concentrațiile hormonilor studiați au avut valori asemănătoare, de exemplu, între 30 - 100 ng.kg^{-1} în mușchi și țesutul adipos.

Cele mai mari concentrații au fost determinate în ficat și rinichi (câteva sute de ng.kg^{-1}). La vier, concentrațiile celor trei hormoni sunt mult mai mari, de ordinul zecilor de $\mu\text{g.kg}^{-1}$.

Masculii necastrați sunt singurele animale la care, concentrația estradiolului poate depăși pe cea care se găsește în țesuturile vacilor gestante.

În general, testosteronul se găsește în cea mai mare concentrație în țesutul gras, pe când estrogenii sunt detectați, în principal, în rinichi.

Cu toate acestea, într-un studiu realizat cu ajutorul tehnicii GC-MS, de către Hartmann și col. (1998), rezultatele anterioare, nu s-au putut confirma, deoarece concentrațiile de 17β -estradiol și estronă au fost sub limita de detectare a metodei, adică: 30 ng.kg^{-1} și 20 ng.kg^{-1} . În consecință fost avansată ipoteza unei supraestimări a concentrațiilor prin radioimunologie datorită unei lipse de specificitate, autorii concluzionând că, nivelurile de 17β -estradiol, la suine, sunt sensibil identice cu cele observate la bovine.

Scarth și col. au identificat la vierii concentrații plasmatice/serice de testosteron de 7 până la 500 de ori mai mari decât cele observate la masculii castrați, în timp ce la scroafe aceste valori au fost de cinci ori mai mici decât cele de la porcii castrați.

Nivelurile plasmatiche de androgeni de la fătare până în luna opt-a de viață sunt prezentate în **tabelul 4**. (ng.ml^{-1}).

Claus și col. (2007), au arătat că media concentrațiilor endogene de 17β -estradiol este de $0,087 \text{ ng.ml}^{-1}$. Într-un alt studiu, realizat din materialul seminal de vier, concentrațiile

medii de estrogeni *neconjuțați* au fost de: $55,4 \pm 8,4$ ng.ml⁻¹, iar pentru estrogenii *conjuțați* de: $35,8 \pm 6,0$ ng.ml⁻¹. Autorii au remarcat faptul că 77% din estrogenii neconjuțați au fost reprezentați de 17 β -estradiol și respectiv 23% estronă.

Tabelul 4.

Concentrația plasmatică a androgenilor la vier (ng.ml⁻¹)

Analitul	Luna					
	La fătare	1	5	6	7	8
Testosteronul liber	1	3	1	3	-	-
Testosteron sulfat	1	3	1	-	6	-
4-androstenedion	6	24	6	18	-	9
DHEA sulfat	3	80	15	80	-	60
5 α -androstan-3 β ,17 β -diol-sulfat	3	12	3-6	2	35	-

7.3. Produsele lactate

La femele, lactogeneza este dependentă de stadiul fiziologic al animalului. Datorită permeabilității barierei sânge-lapte, hormonii lipofili care circulă în sânge se vor regăsi și în lapte. În acest fel, concentrațiile în estrogeni din lapte reflectă într-o oarecare măsură nivelul de producere endogenă al animalului.

Narendran și col. au estimat prin RIA concentrațiile de estradiol la vaci din rasa Holstein, aflate în diferite stadii ale ciclului sexual. Concentrațiile în estradiol au variat în jurul valorii de 200 ng.L⁻¹ putând ajunge până la 360 ng.L⁻¹ în timpul estrului.

Concentrația estradiolului total (liber + conjugat) după acești autori, este în jurul valorii de 10 ng.L⁻¹ înainte de perioada pre-ovulatorie, respectiv de cinci ori mai mare în timpul pre-ovulației. Aceleași valori au fost determinate și de către Erb și col., echipă, care a determinat că principalul estrogen prezent în laptele de junincă este 17 α -estradiolul (160 ng.L⁻¹), urmat de estronă (28 ng.L⁻¹) și apoi de 17 β -estradiol (13 ng.L⁻¹).

Laptele de bovine comercial este un produs realizat dintr-un amestec de lapte provenit de la animale aflate în diferite stadii fiziologice.

Estrogenii sub formă liberă sunt mai puțin importanți în laptele comercial; astfel, concentrațiile de estronă și estradiol sunt de două ori mai mici în laptele comercial față de cel brut. De fapt, în laptele integral brut concentrațiile sunt în medie de 55 și 12 ng.L⁻¹ ajungând până la 33 și 6 ng.L⁻¹ în laptele integral comercial, pentru estronă și estradiol.

În laptele brut degresat concentrațiile sunt în medie de 15 și 7 ng.L⁻¹ pentru a ajunge la 10 și 3,5 ng.L⁻¹ în laptele comercial degresat. Aceste date demonstrează că estrogenii liberi se găsesc, în principal, în fracțiunea lipidică a laptelui. În concluzie, untul se dovedește

a fi o sursă foarte bogată în estrogene, adică 540 ng.kg⁻¹ pentru estronă și 80 ng.kg⁻¹ pentru estradiol.

Malekinejad și col., au cuantificat *estrona* și cei doi izomeri ai estradiolului prin metodologie LC-MS/MS în lapte comercial și brut.

Estrona a avut concentrații de la: 6,2 la 1266 ng.L⁻¹, *17α-estradiolul* între 7,2 și 322 ng.L⁻¹, iar *17β-estradiolul* de la 5,6 la 51 ng.L⁻¹. Cele mai mici concentrații au fost determinate în laptele brut al vacilor negestante, iar cele mai mari concentrații au fost observate la animalele aflate în a treia lună de gestație.

Concluzia acestei echipe a fost și faptul că estrogenii par mai puțin importanți în laptele comercial raportat la cel brut și că aceștia variază în funcție de cantitatea de grăsime existentă în lapte. Determinarea androgenilor din lapte a fost studiată de Hoffmann și Rattenberger care au raportat variații ale concentrațiilor *testosteronului* între 20 la 150 ng.L⁻¹ (raportul dintre testosteronul liber și cel conjugat în lapte fiind de 1:1).

Gaiani și col., au determinat valorile *4-androstendionului*, cu valori cuprinse între 0,1 și 3,5 ng.L⁻¹, în funcție de stadiul gestației.

Hartmann și col. (1998), în experimentul lor nu au detectat prezența *testosteronului* în lapte, însă au reușit să cuantifice *4-androstendionul* la valori de: 210 ng.L⁻¹ și respectiv DHEA la 130 ng.L⁻¹. Într-un studiu pentru investigarea hormonilor steroizi în lapte, realizat de către Courant și col., au fost determinate nivelurile totale de hormoni (forme libere și deconjugate). Existența detaliată a diferitelor niveluri de androgeni și estrogene este prezentată în **tabelul 5**. (ng.L⁻¹).

Tabelul 5

Nivelurile totale ale hormonilor steroizi din lapte(ng.L⁻¹)

Categoria		Androgeni						Estrogeni					
		Epitestosteron liber	Testosteron liber	DHEA	Epitestosteron	Testosteron	Androstendion	Estrona liberă	β-estradiol liber	α-estradiol liber	Estronă	β-estradiol	α-estradiol
Lapte integral	Număr probe	8	8	8	7	7	8	8	8	8	8	8	7
	Min	46.5	1.6	38.3	51.3	4.6	550.5	5.1	1.3	0.0	115.7	8.0	25.1
	Max	104.1	7.1	258.4	134.1	14.4	1159.7	22.4	7.0	3.3	260.4	25.1	43.1
	% conjugati	-	-	-	13	60	-	-	-	-	93	81	96
Lapte degresat parțial	Număr probe	17	17	17	17	17	17	16	16	16	17	17	17
	Min	22.2	0.7	14.0	31.3	3.4	213.6	2.5	0.8	0.0	77.5	5.5	19.6
	Max	77.7	6.1	110.1	97.0	20.4	667.7	12.3	10.7	3.7	243.1	44.3	39.9
	% conjugati	-	-	-	30	66	-	-	-	-	94	79	95
Lapte smântânit	Număr probe	12	11	12	12	11	12	12	12	12	12	12	12
	Min	24.0	1.5	15.4	34.4	2.9	186.5	1.2	0.5	0.1	58.5	5.7	23.3
	Max	49.9	5.1	70.2	70.9	13.8	400.6	12.3	2.6	3.4	397.2	64.6	63.6
	% conjugati	-	-	-	30	52	-	-	-	-	96	87	97

7.4.Păsări

Studiile consacrate determinării hormonilor steroizi în carnea de pasăre sunt puține.

Abdalla și col., au studiat prezența reziduurilor de 17β -estradiol în carnea de pui, prin cromatografie în strat subțire, o metodă considerată mai puțin specifică. La animalele netratate au fost obținute concentrații de $20 \mu\text{g.kg}^{-1}$ în țesutul muscular și $30 \mu\text{g.kg}^{-1}$ în țesutul adipos, dar Hartmann și col. (1998), într-un studiu paralel, nu au putut confirma acele valori prin GC-MS, deoarece concentrațiile compușilor căutați erau sub limita de detectare, de 30 ng.kg^{-1} .

Cantoni și col, au reușit să dozeze *estradiolul*, prin metoda radio-imunologică, la valori pornind de la: 4 la 20 ng.kg^{-1} la pui și curcan și *testosteronul* de la: 20 la 30 ng.kg^{-1} , la curcan și cocoș. În ceea ce privește *testosteronul*, Hartmann și col. nu au reușit să-l detecteze prin GC-MS în probele analizate, cu excepția grăsimii de gâscă ($0,73 \mu\text{g.kg}^{-1}$).

Într-un studiu recent, realizat de Schumacher și col., s-a reușit determinarea steroizii sexuali din serul broilerilor comerciali la vârsta de 40 de zile (tabelul 6).

Tabelul 6

Steroizii sexuali din serul broilerilor la 40 zile

Variabila	Grupul de control		Grupul comercial	
	Femele	Masculi	Femele	Masculi
Greutatea corporală g	1,938±143	2,105±154	1,953±178	2,291±208
Estradiol pmol/L	38±4	37±1	44±17	37±3
Progesteron nmol/L	0,21±0,14	0,18±0,06	0,22±0,15	0,24±0,16
Testosteron nmol/L	0,82±0,92	3,33±2,77	1,35±1,59	1,99±2,17

7.5. Ouăle

Așa cum este de așteptat, ouăle conțin cantități mari de steroizi feminini, deoarece acestea încep să se formeze direct în ovare. Mai mult, ouăle sunt cunoscute pentru conținutul ridicat de colesterol, compus care este precursor și pentru hormonii steroizi. Estradiolul, 17α -estradiolul și *testosteronul* au fost determinați în cantități variind de la $0,25$ la $0,5 \mu\text{g.kg}^{-1}$.

Hartmann și col., au detectat în ouă concentrații importante de pregnenolon (până la $140 \mu\text{g.kg}^{-1}$), progesteron (până la $44 \mu\text{g.kg}^{-1}$) și 4-androstendion (până la $9,3 \mu\text{g.kg}^{-1}$).

Transferul maternal de hormoni steroizi în gălbenuș, mai ales pentru 17β -estradiol și *testosteron* este foarte bine cunoscut la animalele ovipare. Cercetătorii au comparat concentrațiile hormonilor în gălbenușul embrionilor masculi și a celor femeli și au găsit diferențe semnificative: *estradiolul* a fluctuat de la $0,4 \mu\text{g.kg}^{-1}$ în embrionul mascul, la $0,8 \mu\text{g.kg}^{-1}$ în embrionul femel, în timp ce, 17β -*testosteronul*, a fost decelat cu valori începând

de la $1,2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ la femele, la $2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ la masculi. În studiul realizat de Courant și col. (2007), pentru determinarea estrogenilor și androgenilor naturali din ouă destinate comerțului, aceștia au obținut rezultate interesante (tabelul 7). În concluzie, având în vedere aceste rezultate, se pare că ouăle joacă un rol important în amplificarea riscului expunerii populațiilor sensibile la hormonii steroizi.

Tabelul 7

Concentrația androgenilor și estrogenilor în ouăle din comerț

Analitul	Concentrația medie ($\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$) \pm deviația standard
estronă	1.44 ± 0.27
α -estradiol	0.55 ± 0.15
β -estradiol	0.91 ± 0.29
DHEA	1.48 ± 0.63
α -testosteron	1.94 ± 0.31
β -testosteron	1.33 ± 0.19
4-androstendionul	85.0 ± 22.3

7.6. Peștele

Biogeneza hormonilor steroizi la pești urmează o cale diferită față de cea a mamiferelor și aceștia îndeplinesc funcții parțial diferite. În plus, față de hormonii steroizi specifici mamiferelor, peștii prezintă *hormoni specifici*:

- *11 β -hidroxi-androstendionul*,
- *11-ceto-androstendionul și*
- *11-ceto-testosteronul*, detectați până acum în plasma de păstrăv, somon și cambulă.

La unii pești, *11-cetotestosteronul* reprezintă principalul androgen (de exemplu, la plătică). Pe de altă parte, *testosteronul poate avea valori mai mari la femele decât la masculi*.

Progesteronul *nu are activitate progestativă*, fiind doar un intermediar în biosinteză.

Conținutul plasmatic al hormonilor steroizi la pești variază între $0,5$ și $100 \text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$

Hartmann și col. au reușit să cuantifice prin metodologia GC-MS, în țesutul muscular de *hering*: DHEA, 4-androstendionul și testosteronul, în concentrații medii de: $0,60 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $0,29 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ și respectiv $0,07 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. În mușchii de *crap*, aceiași compuși au fost determinați la concentrații de: $0,17 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $0,04 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, $0,03 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Principalii estrogeni (beta estradiolul și estrona) nu au fost detectați (la limita de detectare de $0,02 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ din experiment). Dintre toate alimentele, *icrele de pește* conțin cea mai mare cantitate de estrogeni. Studiile preliminare realizate de către Daxenberger și col. (nepublicate) prin metoda radio-imunologică, precedată de o etapă HPLC semi-preparativă, au arătat concentrații mai mari de $1000 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ în icrele de *sturgeon* rusesc, însă, din fericire, acest deliciu alimentar, este rar consumat în cantități mari.

8. Expertiza riscului asociat utilizării hormonilor steroizi naturali la animalele destinate consumului uman

8.1. Hormonii steroidieni și conflictul U.E. – S.U.A. cu privire la carnea de bovine

Majoritatea țărilor producătoare de alimente de origine animală au pus la punct diferite sisteme de control ale reziduurilor de medicamente veterinare.

Această modalitate se realizează într-o manieră foarte diferită în funcție de sistemul de creștere și de dorința politică de a administra riscul potențial. Legislația medicamentelor și aditivilor alimentari cu privire la autorizarea, condițiile de distribuire și de utilizare, la nivel european, sunt de asemenea foarte variabile.

Astfel, anumite țări au putut să distribuie și să utilizeze fără un control real steroizii anabolizanți, sprijinindu-se pe o încredere acordată în principal crescătorilor vis-a-vis de respectarea timpului de așteptare pentru aceste substanțe.

După mai multe acte normative sau legi adoptate, iar mai apoi abrogate, în timpul cărora fazele de interdicere cu cele de autorizare s-au succedat, Uniunea Europeană a decis la 1 ianuarie 1988, interdicția utilizării substanțelor anabolizante cu scopul accelerării creșterii animalelor.

Această decizie a fost motivată cu privire la sănătatea publică, deoarece, anumite molecule (DES) au provocat, în trecut, probleme hormonale la consumatori.

Această prohibiție a utilizării substanțelor hormonale este însoțită și de interdicția importului de carne produsă cu ajutorul activatorilor de creștere.

Primele sesizate de această măsură au fost Statele Unite ale Americii, ce au contestat: în ochii lor, activatorii de creștere nu reprezintă un pericol pentru sănătatea publică fiind vorba, din partea Uniunii Europene, de o simplă măsură protecționistă.

Disputele care opun Uniunea Europeană față de Statele Unite și Canada, au dezvăluit în ultimii ani diferența radicală de percepție, care există între diferitele grupuri de experți științifici, precum și de diferențele în orientarea politică a celor care iau deciziile.

În cadrul Organizației Mondiale a Comerțului (OMC), țările membre sunt încurajate să aplice normele, directivele și recomandările internaționale stabilite de către Comisia *Codex Alimentarius*, un organism internațional însărcinat cu punerea în practică a Programului mixt FAO/OMS, cu privire asupra normelor alimentare ce vizează protejarea sănătății consumatorilor și facilitarea comerțului internațional cu produse de origine animală.

Comitetul de Experți asupra Aditivilor Alimentari (**Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives = JECFA**) creat în comun de către FAO și OMS, definește bazele științifice ale normelor legislative.

JECFA, tratează evaluarea riscului legat de utilizarea aditivilor, contaminanților și reziduurilor de medicamente veterinare; determină dozele zilnice admise (**ADI**), care se traduc prin limitele maxime de reziduuri (**LMR**) în produsele alimentare.

Acesta este baza evaluărilor științifice și recomandărilor JECFA autorizate pentru diferitele substanțe, constatări ce servesc drept bază pentru regulile dezvoltate de către *Codex Alimentarius*. Cu toate acestea, anumite restricții comerciale pot fi puse la punct din motive de sănătate publică.

Acordul pentru măsurile sanitare și fitosanitare (Acordul SPS) afirmă dreptul țărilor semnatare de a adopta măsurile pe care le consideră necesare pentru a proteja sănătatea umană, cea a animalelor sau a plantelor, atâta timp cât aceste măsuri nu sunt aplicate într-o manieră "arbitrară și nejustificată". Acordul specifică faptul că măsurile abuzive nu trebuie să fie folosite în scopuri protecționiste. Acestea trebuie să se bazeze pe standarde internaționale sau pe o evaluare a riscului ce se sprijină pe criterii științifice.

8.3. Evaluarea riscului

O evaluare a riscului cuprinde *patru etape* (fig. 20):

Identificarea pericolului

Identificarea pericolului face referire la procesul conceput pentru a determina dacă expunerea la o substanță (de exemplu, un produs chimic) poate cauza un efect advers specific asupra sănătății. Pericolele pot fi identificate pe baza unei anchete epidemiologice, prin studii toxicologice sau alte modalități.

Caracterizarea pericolului

Caracterizarea pericolului este procesul care are ca scop definirea relației dintre doza unei substanțe administrate sau primite și manifestarea unui efect indesezirabil asupra sănătății populațiilor expuse, și de a estima incidența efectului în funcție de expunerea omului la substanța respectivă. Doza este utilizată, de obicei, pentru a reprezenta cantitatea de substanță administrată. Relațiile doză-răspuns sunt evaluate cu ajutorul graficelor, determinând variațiile răspunsului în funcție de doza administrată.

Evaluarea expunerii

Evaluarea expunerii este o etapă ce constă în măsurarea intensității, a frecvenței și a duratei de expunere a oamenilor la un agent prezent în mod natural în mediul înconjurător,

sau în estimarea unei expunerii ipotetice susceptibile de a fi provocată prin răspândirea de noi substanțe chimice în mediu.

Evaluarea expunerii se sprijină pe măsurile de mediu (nivelul în aer, în apă, în sol, în alimente, etc.) și fiziologice (nivelul din probele de sânge, urină sau țesut).

Caracterizarea riscului

Estimarea riscurilor la o anumită doză se combină cu datele de expunere, ceea ce permite descrierea și cuantificarea problemei de sănătate publică. Pe lângă aceasta, trebuie să se țină cont de calitatea datelor, de pertinența biologică a parametrilor de sănătate măsurati, de coerența rezultatelor dintre studii și de amploarea efectelor observate.

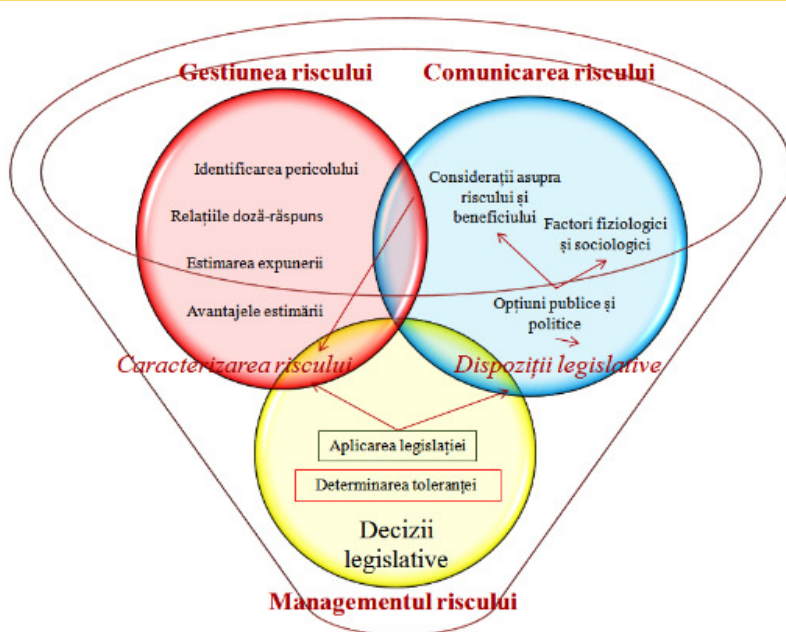


Figura 20. Riscul

8.3.1. Evaluarea riscului realizat de către JECFA

JECFA a luat în considerare hormonii folosiți pentru stimularea creșterii la animale, din punct de vedere toxicologic și al siguranței omului la mai multe întâlniri (tabelul 8).

Tabelul 8

Întâlniri JECFA cu privire la hormonii steroizi

Compusul	Anul întâlnirii	Concluziile
17β-estradiol	25-a (1981)	Puțin probabil să fie îngrijorător atunci când sunt folosiți în mod corespunzător
Testosteron	32-a (1987)	DZA considerată inutilă. Reziduurile puțin probabil reprezintă un risc pentru sănătatea omului atunci când sunt folosite în concordanță cu buna practică veterinară. Monografiile despre reziduuri deja existente. LMR-uri considerate neneesare.
Progesteron	52-a (1999)	Monografiile toxicologice combinate. DZA stabilite. LMR-uri nespecificate pentru țesuturi de bovine comestibile atunci când produsele sunt folosite în concordanță cu Buna Practică Veterinară – de exemplu, reziduurile să nu prezinte o problemă de sănătate.

În 1981, JECFA a considerat faptul că reziduurile de 17β -estradiol ar contribui foarte puțin la aportul total de substanțe estrogenice într-o dietă normală.

Raportul de la această întâlnire a mai indicat că producția endogenă de estrogeni este de cel puțin 1000 de ori mai mare decât aportul exogen de reziduuri de estradiol. JECFA a concluzionat, că atunci când 17β -estradiolul, testosteronul sau progesteronul sunt folosiți în mod corespunzător, este puțin probabil să existe un motiv de îngrijorare în producția animală. Cu toate acestea, raportul a subliniat unele motive de îngrijorare cu privire la agenții anabolici sintetici, hormonii modificați chimic și substanțele active din punct de vedere hormonal prezente în plante, ce includea potența lor extremă, potențialul cancerigen și metabolizii care ar putea avea efecte endocrine sau toxicologice.

În ceea ce privește hormonii naturali, și mai precis estradiolul, JECFA a reglat prima dată în 1987 indicând faptul că o doză zilnică admisă și în consecință o limită maximă de reziduuri pentru această moleculă nu era necesară deoarece erau produse în mod natural la niveluri variabile de către animale.

Eventualele reziduuri care proveneau din utilizarea acestor substanțe ca factori de creștere nu constituiau o problemă majoră de sănătate publică, mai ales că erau la limite inferioare față de producția endogenă a populațiilor implicate, chiar și pentru copiii înainte de pubertate. Însă, în februarie 1999, prin noile date aduse de către comunitățile științifice, JECFA a decis reevaluarea riscului legat de hormonii naturali.

După studiile *in vitro* s-a concluzionat că 17β -estradiolul prezenta un potențial genotoxic. La finalul studiilor realizate pe 23 de femei la menopauză, JECFA a conchis că o doză fără efect este de 0,3mg/zi, echivalentul a $5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ de greutate corporală/zi.

Ca rezultat, administrarea pe cale orală a unor concentrații de acest fel nu a determinat apariția unor efecte asupra femeilor la menopauză nici nu a modificat simptomele de la menopauză. Comitetul a stabilit astfel, o doză zilnică de **50 ng. kg⁻¹ greutate corporală/zi**.

De fapt, un factor de securitate de 10 ori a fost aplicat pentru a lua în calcul variațiile inter individuale și un factor adițional de 10 ori a mai fost introdus cu scopul de a proteja populațiile sensibile (de exemplu, copiii înainte de pubertate).

Evaluarea expunerii populațiilor la estradiol a fost apoi realizată prin cercetarea diverselor studii tratând reziduurile de 17β -estradiol la viței martori sau cu implanturi diverse.

Utilizarea 17β -estradiolului multiplica concentrația acestui hormon la animale printr-un factor cuprins între 2 până la 5, în funcție de țesutul analizat.

Creșterea este maximă în ficatul și grăsimea vițelilor la îngrășat la care s-au implantat, pe când concentrația din mușchi nu se modifica.

În baza unui consum calculat de: 300 g mușchi, 100 g ficat, 50 g rinichi și 50 g grăsime, JECFA a determinat că în urma unui aport de estradiol prin ingestia acestor organe și țesuturi nu reprezintă decât 2% din ADI stabilită în cazul consumului de țesuturi ce proveneau de la animalele martor și doar 4% din ADI, dacă acestea proveneau de la animalele tratate.

În final, JECFA a concluzionat că stabilirea unei LMR nu era necesară pentru hormonii naturali (mai ales pentru estradiol) din moment ce consumul a 500 g de carne corespunde unui aport îndepărtat de doza zilnică admisă. DZA este redată în **tab. 9**.

Tabelul 9

ADI stabilită de JECFA

Compusul	ADI (mg/kg/zi)
<i>17β-estradiol</i>	0 – 0,00005
<i>Progesteron</i>	0 – 0,03
<i>Testosteron</i>	0 – 0,002

8.3.2. Agenția Internațională pentru Cercetarea Cancerului (IARC)

Agenția Internațională pentru Cercetare în Domeniul Cancerului (IARC) este parte a OMS, ce coordonează și desfășoară activități de cercetare epidemiologică și de laborator în cancer, inclusiv a mecanismelor de carcinogeneză, precum și dezvoltarea de strategii științifice pentru controlul acestuia.

La evaluarea carcinogenității unui compus (tabelul 10), IARC ia în considerare dovezile care rezultă din datele obținute de la oameni și animalele supuse experimentelor, precum și orice alte date științifice relevante (de exemplu, studiile *in vitro*).

IARC atribuie o clasificare cancerigenă pentru un compus pe baza acestor date, în conformitate cu schema de clasificare generală prezentată în tabelul următor.

Tabelul 10

Schema de clasificare IARC pentru potențialul carcinogenic

Clasificarea	Descrierea
Grupa 1	Agentul (amestecul) este carcinogen pentru om. Circumstanța de expunere presupune că acesta este cancerigen pentru om.
Grupa 2A	Agentul (amestecul) este probabil carcinogen pentru om. Circumstanța de expunere presupune că acesta este probabil carcinogen pentru oameni.
Grupa 2B	Agentul (amestecul) este posibil carcinogen pentru om. Circumstanța de expunere presupune că acesta este posibil carcinogen pentru oameni.
Grupa 3	Agentul (amestecul ori circumstanțele expunerii) nu este clasificat în funcție de carcinogenitate pentru oameni.
Grupa 4	Agentul (amestecul) este probabil necancerigenic pentru oameni.

Evaluarea potențialului carcinogen al hormonilor steroizi este rezumată în tabelul de mai jos. Detalii complete ale acestor evaluări sunt incluse în monografiile specifice, cum este indicat. IARC a evaluat carcinogenitatea lui 17β-estradiol, progesteron și testosteron în

1974, 1979 și 1987. 17 β -estradiolul și testosteronul au fost clasificați în Grupa 2A, iar progesteronul în Grupa 2B. IARC a generat următoarele concluzii generale cu privire la potențialul carcinogen al hormonilor sexuali (tabelul 11):

- La om, hormonii endogeni sunt importanți în inițierea și progresia tumorilor. Incidența tumorilor la om ar putea fi modificată prin expunerea la diferiți hormoni exogeni, singuri sau în combinație.

- Pentru ca un estrogen exogen să perturbe grav mediul hormonal normal, aportul trebuie să fie de aceeași ordine sau mai mare decât cantitatea endogenă.

- Majoritatea studiilor realizate pe animale, care au condus la carcinogeneză.

Mecanismul(ele), prin care hormonii induc cancerul nu este cunoscut în totalitate. Hormonii pot stimula carcinogeneza în mai multe moduri și să ofere un fundal pentru apariția tumorilor de către agenții chimici, fizici sau virali și de a promova creșterea și metastazarea tumorilor din moment ce acestea au fost inițiate.

Comitetul pentru Medicină Veterinară (CVM) din cadrul US Food and Drug Administration (FDA) este responsabil pentru asigurarea că medicamentele de uz veterinar și aditivii furajeri sunt siguri și eficiente pentru animale, și că produsele alimentare provenite de la animalele tratate sunt sigure pentru consumator. 17 β -estradiolul, progesteronul, testosteronul, MGA, TBA și zeranolul sunt înregistrate în Statele Unite ale Americii pentru a fi utilizate ca stimulatori de creștere în sectorul cărnii de bovine. zeranol este, de asemenea, înregistrat pentru utilizarea la ovine.

Cu excepția MGA, care este administrat ca aditiv în hrana animalelor, toți ceilalți hormoni sunt formulați ca pelete implantabile, care sunt administrate subcutanat în urechea animalului.

În ceea ce privește cei trei hormoni naturali, FDA a stabilit că, atunci când 17 β -estradiolul, progesteronul și testosteronul sunt utilizați în conformitate cu condițiile de utilizare aprobate, concentrațiile în țesuturile comestibile rămân în intervalul fiziologic normal, stabilit pentru vârsta și sexul bovine netratate.

Prin urmare, riscul pentru consumatori, provenit de la reziduurile de hormoni naturali din carnea bovinelor tratate, este considerat a fi neglijabil. FDA a stabilit niveluri admisibile treptate pentru reziduurile de 17 β -estradiol, progesteron și testosteron, în țesuturile comestibile de la vite și miel (tabelul 12).

Aceste niveluri au fost stabilite pe baza concluziilor, și anume, că nu au efecte nocive asupra persoanelor care au ingerat pe o perioadă lungă de timp țesuturi animale, care conțin

o creștere graduală de steroizi endogeni cu 1% sau mai puțin din cantitatea produsă zilnic de către segmentul de populație cu cea mai mică producție.

Tabelul 11

Rezumatul evaluărilor IARC pentru hormonii steroizi

Compus	Anul	Monografia IARC	Clasificare	Concluziile
17β-estradiol	1974	6	-	După administrarea s.c. sau implantare la șoareci au avut loc tumori mamare, hipofizare, uterine, cervicale, vaginale și limfoide, precum și tumori ale celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor. Tumori mamare și pituitare au fost observate la șobolani. Tumori maligne renale la hamsterii de sex masculin. Expunerea s.c. neonatală la șoareci a dus la leziunile precanceroase și vaginale mai târziu în viață. Incidență crescută a tumorilor mamare și hipofizare pe tulpini de șoareci care au avut o incidență spontană a acestor tumori. Studiile pe maimuțe au fost considerate inadecvate. Nu sunt rapoarte pe oameni. Dovezi suficiente cu privire la carcinogenitatea lui 17β-estradiol pe animale de laborator (administrarea subcutanată la șoareci a crescut incidența tumorilor mamare, hipofizare, uterine, cervicale, vaginale și limfoide și ale celulelor interstițiale de la nivelul testiculelor. Tumorile mamare și / sau hipofizare au crescut la șobolani. Tumorile maligne ale rinichilor au avut loc atât la masculii de hamsteri intacti cât și castrați, dar și femele ovariectomizate însă nu la cele intacte. Leziuni uterine și abdominale s-au produs la cobai. Injectarea s.c. la șoareci nou-născuți a dus la leziunile precanceroase și vaginale mai târziu în viață. Acțiune teratogenă asupra tractului genital și, eventual, asupra altor organe, precum și afectarea fertilității. Nu există date adecvate pe om, dar suficiente să se considere 17β-estradiol ca un risc cancerigen pentru om.
	1979	21	-	Dovezi suficiente de carcinogenitate pentru animale de laborator (creșterea incidenței de tumori mamare, hipofizare, uterine, cervicale, vaginale, testiculare, limfoide și osoase la șoareci. Incidență crescută a tumorilor mamare și / sau pituitare la șobolani. Tumorile maligne renale la masculii și femelele ovariectomizate de hamsteri. Leziunile uterine fibromatoase și abdominale au fost observate la cobai). Nu sunt aberații cromozomiale în celulele măduvei osoase ale șoarecilor tratați <i>in vivo</i> . Micronuclee dar nu aberații aneuploidale, cromozomiale sau de schimb de cromatide surori în celulele umane <i>in vitro</i> . Aneuploidie și sinteză neprogramată de ADN în celule de rozătoare <i>in vitro</i> , dar nu mutagenitate, pauze ADN Strand sau schimb între cromatide surori. Nu este mutagen pentru bacterii. Nu există date disponibile cu privire la efectele genetice și conexe la om.
	1987	Supl. 7	Grupa 2A	Incidență crescută a tumorilor ovariene, uterine sau mamare la șoareci. Progesteronul a crescut incidența tumorilor produse de substanțe cancerigene cunoscute atunci când este administrat după acestea. Nu există rapoarte pe oameni. Dovezi limitate cu privire la carcinogenitatea progesteronului la animale de laborator (incidență crescută a tumorilor ovariene, uterine și mamare la șoareci. Date insuficiente pentru câine. Expunerea neonatală este consolidată de apariția leziunilor precanceroase și canceroase ale tractului
Progesteron	1974	6	-	
	1979	21	-	

Testosteron	1987	Supl. 7	Grupa 2B	<p>genital. Creșterea tumorogenității mamare la femelele de șoarece). Nu există rapoarte de caz sau studii epidemiologice disponibile. Nu există evaluare a carcinogenității la om.</p> <p>Dovezi suficiente de carcinogenitate pe animalele de laborator (incidența crescută a tumorilor ovariene, uterine și mamare la șoareci. Expunerea neonatale este consolidată de apariția leziunilor precanceroase și canceroase ale tractului genital și a crescut tumorogenitatea mamară la femelele de șoarece. Nodulii glandei mamare la câini). Nu există date cu privire la efectele genetice și conexe umane. Nu există dovezi de genotoxicitate.</p> <p>Tumori uterine la șoareci după implantarea s.c. cu testosteron. Nu există studii adecvate pe șobolan. Tumori la hamsteri în urma tratamentului combinat estrogen / testosteron. Nu există date epidemiologice adecvate.</p> <p>Dovezi suficiente de carcinogenitate pe animale de laborator (tumori cervicale-uterine la șoareci după implantarea s.c. cu testosteron propionat la șoareci. Adenocarcinom de prostată la șobolani. Tratamentul șoarecilor nou-născuți de sex feminin cu testosteron (s.c.) a indus leziuni ale tractului genital și a crescut incidența tumorilor mamare la adulți. Testosteronul a fost embrioletal și a cauzat virilizarea puilor de sex feminin). Nu există date adecvate la om, dar suficiente să se considere testosteronul ca având un risc cancerigen pentru om.</p> <p>Dovezi suficiente pentru carcinogenitate la animalele de laborator (aceleași cu cele citate în 1979). Nu există anomalii ale capului spermatozoidului sau ale micronucleilor la șoareci. Nu este mutagen pentru bacterii. Nu există date privind efectele genetice la om. Probabil carcinogen la om (asocierea dintre nivelul de testosteron și riscul de cancer de prostata).</p>
	1974	6	-	
	1979	21	-	
	1987	Supl. 7	Grupa 2A	

Tabelul 12

Niveluri treptate permise de reziduuri pentru 17 β -estradiol, progesteron și testosteron

Țesutul	Reziduul (mg/kg țesut)		
	17 β -estradiol ¹	progesteron	testosteron ²
<i>În țesuturile comestibile nepreparate termic provenite de la juninci, boi și viței</i>			
Țesut muscular	0,00012	0,003	0,00064
Țesut adipos	0,00048	0,012	0,0026
Rinichi	0,00036	0,009	0,0019
Ficat	0,00024	0,006	0,0013
<i>În țesuturile comestibile nepreparate termic provenite de la miei</i>			
Țesut muscular	0,00012	0,003	-
Țesut adipos	0,00006	0,015	-
Rinichi	0,00006	0,015	-
Ficat	0,00006	0,015	-

1 – estradiol și esterii acestuia

2 – testosteron propionat

- nu s-a stabilit o limită

În SUA, recursul la activatorii de creștere pentru producția de carne de origine bovină se referă la mai mult de 60% din șeptel, limitele apropiindu-se de 100% în sistemele de creștere intensivă în stabulație.

De fapt, acești hormoni, administrați sub formă de implant, determină o creștere accelerată ce limitează totuși depunerea grăsimii, și deci costuri cu alimentația mai reduse.

Producția, comercializarea și utilizarea implanturilor cu hormoni sunt reglementate de către Ministerul Agriculturii Statelor Unite.

Ele trebuie inserate la baza urechii (aceasta fiind îndepărtată la abatorizarea animalului), doar un implant/animal.

Această practică este curentă în majoritatea țărilor exploratoare de carne, în special în Canada, Noua Zeelandă, Africa de Sud, Argentina și Uruguay.

În cadrul Uniunii Europene, ansamblul de activatori ai creșterii este proscris încă din 1989, ca urmare a accidentelor survenite cu stilbenele prin anii '80.

Acești compuși sunt, de asemenea, interziși în Statele Unite, dar, care au lăsat liberă utilizarea celor trei hormoni naturali (17β -estradiol, 17β -testosteron și progesteron) și celor trei hormoni sintetici (zeranol, acetat de trenbolon și acetat de melengestrol sau MGA).

Ca urmare a interdicției utilizării acestor substanțe în creșterea animalelor de către Uniunea Europeană, țările terțe exploratoare de carne bovină și produse pe bază de carne trebuie să garanteze alimente lipsite de reziduuri de hormoni și să implementeze programe de creștere ale animalelor fără ajutorul substanțelor anabolizante (*HFC – Hormone Free Cattle Programme*).

Anumite țări terțe contestă interdicția utilizării hormonilor la animale de către Uniunea Europeană iar în ianuarie 1996, Statele Unite, sprijinite de Australia, Canada și Noua Zeelandă cer implicarea OMC.

Această dispută intră în cadrul Acordului SPS, semnat în 1994, în care se specifica faptul că măsurile sanitare nu trebuie să fie utilizate în scopuri protecționiste.

Astfel, țările semnătore nu pot adopta standarde sanitare diferite de cele ale *Codex Alimentarius*, decât cu condiția de a le justifica prin criterii științifice din care să rezulte un risc pentru sănătate.

Deoarece *Codex Alimentarius* însuși nu a identificat nici un risc particular pentru sănătatea umană cu privire la utilizarea activatorilor de creștere de către Statele Unite, s-a făcut un recurs către țările terțe în mai 1996 la Organul de Reglementare a Diferendelor (ORD) din cadrul OMC contra deciziei Uniunii Europene de a importa carne și alimente pe bază de carne provenite de la animalele cărora li s-au administrat hormonii mai sus menționați.

Din acel moment, Europa a fost sancționată pentru practici protecționiste și în consecință a avut de ales între suprimarea interdicției pentru import sau între negocierea unor sume compensatorii cu țările reclamante. Mai mult, ea este reținută de a-și efectua

propria evaluare a riscului care ar justifica refuzul acesteia de a importa animale dopate cu hormoni anabolizanți.

8.3.4. Evaluarea riscului realizat de către Uniunea Europeană

Ca răspuns la preocupările principale ale ORD cu privire la necesitatea unei evaluări complete a riscului, Comisia a însărcinat, la finele anului 1998, un comitet științific competent și independent, adică, Comitetul Științific al Măsurilor Veterinare Privind Sănătatea Publică (SCVPH) cu procedarea unei evaluări a riscului cu privire la sănătatea umană, care să urmărească, mai ales, utilizând cei șase stimulatori de creștere, reziduurile prezente în carne și în produsele pe bază de carne provenite de la animalele cărora li s-au administrat acei hormoni, în vederea favorizării creșterii acestora.

Avizul SCVPH din 30 aprilie 1999 constituie o evaluare a riscului actualizată și completă a celor șase hormoni utilizați cu scopul accelerării creșterii la animalele de fermă. SCVPH a concluzionat faptul că există un risc pentru consumatori, și anume posibilitatea efectelor endocrinene, în dezvoltare, imunologice, neurobiologice, imunotoxice, genotoxice și cancerigene pentru fiecare din moleculele cercetate, dar că nivelul actual al cunoștințelor nu permite însă o estimare cantitativă a riscului.

În ceea ce privește 17β -estradiolul, SCVPH a conchis faptul că există o serie de dovezi științifice fiabile ce permit considerarea acestei substanțe cancerigene, însă, la care cuantificarea riscului nu era posibilă.

Nefiind posibilă stabilirea unei limite pentru niciuna dintre moleculele studiate, o expunere chiar la cantități foarte mici de reziduuri din alimente, prezenta un risc.

Astfel, Uniunea Europeană și-a menținut decizia de interdicție a utilizării în creșterea animalelor a celor șase hormoni (naturali și sintetici).

Cu toate acestea, Uniunea Europeană nu a realizat până azi o evaluare completă a riscului după criteriile *Codex Alimentarius* (1995).

În urma concluziilor despre genotoxicitatea estradiolului, Uniunea Europeană a decis că nici o doză adițională de estradiol nu era acceptabilă și deci, nu a fixat o doză zilnică admisibilă, nici nu a realizat o evaluare a expunerii populațiilor la acest compus.

Deoarece, evaluarea riscului nu a fost considerată completă, U.E. rămâne supusă penalităților.

8.3.5. Stabilirea unei doze zilnice admise în funcție de categoria de vârstă

Se pare, cu privire la evaluarea riscului realizat de către JECFA, că acest comitet nu a luat în considerare riscul expunerii populațiilor sensibile, cum sunt copiii, la estradiol. Într-

adevăr, atunci când cea de-a doua etapă a evaluării riscului a fost efectuată de JECFA, și anume caracterizarea pericolului, curbele doză-răspuns au fost realizate pe femei aflate la menopauză.

S-a putut indica faptul că o doză de 0,3 mg/zi nu a indus efecte asupra subiecților tratați, conducând astfel la o doză zilnică admisă de 50 ng.kg⁻¹ pentru estradiol.

Însă, în cadrul unui risc eventual de perturbare endocriniană, femeile aflate la menopauză nu par să fie subiecții cei mai expuși. La acestea, limitele estradiolului sanguin variază între 10 și 40 ng.L⁻¹.

Persoanele având limite sanguine de estradiol mai scăzute sunt cu siguranță acelea la care aportul exogen de estradiol ar fi cu cele mai mari repercusiuni.

Astfel, segmentul de populație care produce cea mai mică cantitate de estradiol este reprezentat de băieții prepuberi. Doza fără nici un efect observabil (**NOEL – No Observed Effect Level**) ar fi fost stabilită, cu siguranță, mai mică, pentru această categorie de vârstă.

În cel de-al 52-lea raport realizat de către JECFA, despre evaluarea reziduurilor anumitor medicamente veterinare din alimente (1999), estimarea expunerii nu s-a făcut raportat la diferitele categorii de vârstă. Astfel, nici o privire critică nu poate fi adusă pe această etapă de evaluare a riscului.

Numeroase condiții au fost luate în calcul (diferite tipuri de implanturi, sacrificarea la anumite intervale), însă concentrația reziduurilor ca urmare a mai multor implanturi la același animal, nu pare să fi fost studiată. Datele găsite, sunt totuși importante și au condus *Codex Alimentarius* la fixarea de LMR.

În ceea ce privește copiii, este dificil de stabilit o doză zilnică admisibilă, deoarece, din punct de vedere etic este anevoios de realizat un studiu toxicologic pentru definirea unei doze fără nici un efect observabil.

Recomandările **US Food and Drug Administration (FDA)**, propun ca ingesta maximă zilnică, de securitate, să corespundă la 1% din cantitatea zilnică produsă de fiecare categorie de vârstă, luând în considerare cea mai mică concentrație (datorită variațiilor mari în 24 h).

Concentrația zilnică a unui hormon (PR – Production Rate) este calculată începând de la o estimare a clearance-ului (MCR) și de la concentrația unui anumit hormon în plasmă, după cum urmează: **PR(μg/zi) = concentrația plasmatică (μg/ml) * MCR (ml/zi)** ^(ec.2)

Bibliografie selectata

Ardelean V. (2002) - *Fiziologia reproducerii animalelor*. Ed. Mirton, Timisoara.

Cristina R.T (2006) – *Introducere în farmacologia și terapia veterinară*. Ed. Solness, Timișoara.

Cristina RT, Teușdea V. (2010), *Ghid de farmacie și terapeutică veterinară*, Brumar Timișoara,

Cristina RT, Alina Netotea, Sorin – Emil Paidac, Diana Iacob–Obiștioiu, Flavia Hanganu (2010) – *Elemente de toxicovigilenta veterinară – Dopingul la ecvine*, in *Elemente de farmacovigilenta și toxicovigilenta în medicina veterinară* Ed. Brumar, Cap. 3: 289 – 336.

Cristina RT, Flavia Hanganu, Adriana Constantin (2011) – *Dozarea hormonilor steroizi în diferite matrice la animalele de rentă*, în *Volum de rezumate la al XI-lea Congres Național de Medicină Veterinară*, București, 8-11 mai, 172 – 174.

Crivineanu Maria (2005) – *Farmacologie veterinară*, Ed. Fundis, București

Groza IS. (2006) – *Ginecologie, andrologie și obstetrică veterinară*. Ed. Acad. Române, București.

EDSTAC (1998) – *Endocrine Disruptor Screening and Testing Advisory Committee (EDSTAC) Report*.

WHO (2002). World Health Organization Study Group. 2002. Future trends in veterinary public health. World Health Organ Tech Rep Ser 907:1-85.

http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_CDS_CSR_DRS_2001.10.pdf