

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЕСТАГЕННОЙ И КОНТРАЦЕПТИВНОЙ АКТИВНОСТИ СИНТЕТИЧЕСКИХ АНАЛОГОВ ПРОГЕСТЕРОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. В. Корхов, Е. А. Лесик, М. А. Петросян¹

Представлены результаты экспериментального исследования гестагенной активности производных прогестерона в опытах на инфантильных самках кроликов (тест Clauberg-McPhail) и овариэктомированных крольчихах (тест Corner-Allen). Максимальная гестагенная активность обнаружена у бутагеста, минимальная — у дидрогестерона (дюфастона). У бутагеста, мегестрола капроната, изопропилового эфира АМОЛа отмечена способность сохранять беременность. Изученные эстроген-гестагенные композиции обладают высокой контрацептивной активностью.

Ключевые слова: гестагены, эстроген-гестагенные препараты, гестагенный эффект, сохранение беременности, контрацептивная активность, крысы, кролики

ВВЕДЕНИЕ

Эстрогены и прогестерон наряду с другими гормонами и нейромедиаторами играют важную роль при беременности, обеспечивая постоянное взаимодействие плода, плаценты и организма матери. Прогестерон и его производные формируют физиологические условия для имплантации и развития плодного яйца в ранние сроки беременности. Прогестерон вызывает секреторную трансформацию эндометрия, снижение сократительной активности миометрия, закрытие цервикального канала, оказывает иммуносупрессивное действие [4]. В связи с этим синтетические производные прогестерона применяются в акушерстве для лечения невынашивания беременности. Новые представления об этиологии и патогенезе невынашивания беременности, внедрение в практику вспомогательных репродуктивных технологий обуславливают целесообразность поиска новых гестагенных соединений, обладающих высокой эффективностью и безопасностью в применении во время беременности [3, 4].

Гестагенные препараты и их комбинации с эстрогенами применяют в гинекологической практике для лечения альгодисменореи, предменструального синдрома, эндокринных форм бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, при климактерическом синдроме, для заместительной терапии постовариэктомического синдрома, при железистокистой гиперплазии эндометрия, миоме матки и других заболеваниях [1, 2]. Комбинированные эстроген-гестагенные препараты находят применение в качестве гормональных контрацептивных средств [5].

Целью настоящего исследования явилось изучение в сравнительном аспекте в опытах на лабораторных животных гестагенной и контрацептивной активности (в сочетании с эстрогенами) новых производных 17 α -гидроксипрогестерона, синтезированных в ЦХЛС-НИХФИ (Москва).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполняли на кроликах породы шиншилла и крысах линии Вистар, полученных из питомника “Рапполово” РАМН. Исследовали в сравнительном аспекте стероидные соединения — дидрогестерон, прогестерон, мегестрола капронат (17 α -капронат-6-метилпрегна-4,6-диен-3 β ,17 α -диол-20-он), медроксипрогестерона ацетат, мепрегенола диацетат (3,17-диацетат-6-метил-прегна-4,6-диен-3 β ,17 α -диол-20-он), изопропиловый эфир АМОЛа (17 α -ацетокси-3 β -изопропилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он), бутагест (17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он).

Гестагенную активность соединений определяли в опытах на эстрогенизированных инфантильных самках кроликов в тесте Clauberg-McPhail (оценка секреторной трансформации эндометрия по 4-х балльной шкале) и тесте Corner-Allen на овариэктомированных половозрелых кроликах (сохранение беременности).

Контрацептивную активность определяли на половозрелых самках крыс, которым в течение 14 дней (2,5 – 3 эстральных цикла) вводили внутрь испытуемые соединения в дозе 0,8 мг/кг в комбинации с этинилэстрадиолом в дозе 0,04 мг/кг. На третий день введения препаратов к самкам подсаживали самцов. День обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке считали первым днем беременности. Через 20 дней

¹ Лаборатория фармакологии (зав. — проф. В. В. Корхов) ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН, Санкт-Петербург, 199034, Менделеевская линия, 3.

Таблица 1. Сравнительное изучение гестагенной активности стероидных соединений в тесте Clauberg-McPhail на инфантильных самках кроликов

Соединение, способ введения	Диапазон доз, мг/кг	ЕД ₅₀ , мг/кг	Относительная активность**
Прогестерон, подкожно (53)	0,0125 – 0,4	0,27 ± 0,0052	1
Дидрогестерон, внутрь (20)	0,004 – 0,5	1,96 ± 0,0363*	0,14
Мегестрола капронат, подкожно (21)	0,004 – 0,25	0,0266 ± 0,004*	10,2
Медроксипрогестерона ацетат, внутрь (25)	0,0016 – 0,4	0,026 ± 0,00519*	10,39
Мепрегенола диацетат, внутрь (25)	0,008 – 0,4	0,011 ± 0,00077*	24,6
Изопропиловый эфир АМОЛа, внутрь (25)	0,004 – 0,5	0,0058 ± 0,00013*	46,6
Бутагест, внутрь (25)	0,004 – 0,5	0,0021 ± 0,00004*	128,6

Примечание. * — статистически значимые различия по отношению к прогестерону ($p < 0,001$); ** — относительная гестагенная активность испытуемых соединений по отношению к прогестерону, активность которого принята за единицу. В скобках — количество животных.

после покрытия животных вскрывали, регистрировали наличие или отсутствие беременности, рассчитывали контрацептивный эффект. Животных забивали в условиях легкого эфирного наркоза.

Данные обрабатывали методом регрессионного анализа, а также использовали *t*-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования гестагенной активности методом Clauberg-Mc Phail представлены в табл. 1.

Как следует из табл. 1, дидрогестерон (дюфастон) значительно уступает по гестагенной активности прогестерону. В опытах на неполовозрелых кроликах мегестрола капронат при подкожном введении вызывает дозозависимые прегравидные изменения в эндометрии. Гестагенная активность мегестрола капроната превышает активность прогестерона в 10,2 раза.

Препарат проявляет пролонгированное гестагенное действие: при однократном подкожном введении в дозе 0,25 мг/кг: через 1 и 2 нед гестагенная активность составила 2,6 и 1,1 баллов по шкале McPhail соответственно. Медроксипрогестерона ацетат при введении внутрь проявляет выраженный гестагенный эффект, который превышает активность прогестерона в 10,39 раза. Более высокую гестагенную активность при введении внутрь проявляет мепрегенола диацетат, превосходя активность прогестерона в 24,6 раза. Гестагенная активность изопропилового эфира АМОЛа при энтеральном введении превышала активность прогестерона в 46,6 раза. Бутагест уже в дозе

0,004 мг/кг внутрь вызывал трансформацию эндометрия, которая соответствовала 1,8 балла по шкале McPhail. Увеличение дозы вещества приводило к активации секреторных процессов в эндометрии, а в дозе 0,5 мг/кг эффект достигал максимального значения — 3,7 балла по 4-балльной шкале McPhail (см. табл. 1). Сравнительная оценка гестагенной активности соединения показала, что бутагест в 128,6 раза активнее прогестерона. Препарат обладает пролонгированным гестагенным эффектом при парентеральном введении. Так, спустя неделю после однократного введения в дозе 0,016 мг/кг бутагест проявляет гестагенную активность, равную 2 баллам по шкале McPhail, а в дозе 0,25 мг/кг — 3 баллам. Через 2 нед после однократной инъекции препарата отмечено снижение гестагенного эффекта до 1 балла по шкале McPhail.

Исследования на модели сохранения беременности показали, что испытуемые гестагены (мегестрола капронат, изопропиловый эфир АМОЛа и бутагест) при внутримышечном введении в дозе 0,25 мг/кг проявляют прогестероноподобную способность поддерживать процесс развития беременности у овариэктомированных кроликов в тесте Corner–Allen (табл. 2). Прогестерон обладает слабым эффектом. В отношении мепрегенола диацетата (ацетомепрегенола) это свойство было найдено ранее [1].

Исследования, проведенные на крысах, показали, что 14-дневное энтеральное введение комбинации этинилэстрадиола (0,04 мг/кг) и мегестрола капроната

Таблица 2. Влияние стероидных соединений на сохранение беременности у овариэктомированных кроликов

Группа животных	Препарат, доза	Среднее количество проовулировавших яйцеклеток	Среднее количество сохраненных бластоцист
Контроль I	Растительное масло, 0,2 мл	11,1 ± 1,6	0
Контроль II	Прогестерон, 0,5 мг/кг	10,2 ± 1,4	3,2 ± 1,8*
Подопытная группа			
1-я	Мегестрола капронат, 0,25 мг/кг	11,2 ± 1,23	6,4 ± 2,5*
2-я	Изопропиловый эфир АМОЛа, 0,25 мг/кг	12,6 ± 1,9	6,0 ± 1,6*
3-я	Бутагест, 0,25 мг/кг	5,40 ± 1,3*	4,6 ± 2,3*

Примечание. * — статистически значимые различия по отношению к контролю I ($p < 0,05$).

(0,8 мг/кг) приводит к контрацептивному эффекту у 87 % животных ($p < 0,01$). Введение в тех же дозах комбинаций изопропилового эфира АМОЛа и эстрогена, бутагеста и эстрогена также приводит к высокому контрацептивному эффекту в обоих случаях (80 %, $p < 0,01$).

Полученные данные свидетельствуют о наличии выраженной гестагенной активности в тесте Clauberg-McPhail у мегестрола капроната, медроксипрогестерона ацетата, мепрегенола диацетата. Минимальная гестагенная активность отмечена у представителя ретропрогестеронов – дидрогестерона (дюфастона), что диктует необходимость его применения в больших дозах. Максимальная активность найдена у бутагеста, что прогнозирует его применение в минимальных дозах. По-видимому, это связано с наличием утяжеленного радикала в C_3 -положении. Особенности химического строения бутагеста и мегестрола капроната обуславливают их пролонгированное гестагенное действие. Обнаруженная у мегестрола капроната, изопропилового эфира АМОЛа и особенно бутагеста способность сохранять беременность в перспективе может быть использована в акушерской практике. У комбинаций этинилэстрадиола и испытуемых гестагенов отмечена высокая контрацептивная активность в определенных дозах и соотношении, что также имеет практическое значение.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее выраженной гестагенной активностью в тесте Clauberg-McPhail на инфантильных кроликах в ряду изученных стероидных соединений обладают изопропиловый эфир АМОЛа и бутагест, наименьшей — дидрогестерон (дюфастон). Мегестрола капронат и бутагест оказывают пролонгированное гестагенное действие.

2. Мегестрола капронат, изопропиловый эфир АМОЛа и бутагест способны сохранять беременность у овариэктомированных кроликов.

3. Комбинации мегестрола капроната, изопропилового эфира АМОЛа и бутагеста с этинилэстрадиолом вызывают в эксперименте на крысах высокий контрацептивный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Корхов, *Контрацептивные средства: - Руководство для врачей*, Спец. лит. Санкт-Петербург (2000).
2. В. В. Корхов, Е. А. Лесик., М. А. Петросян, *Психофарм. и биол. наркология*, № 3 – 4, 407 – 408 (2002).
3. Г. М. Савельева, В. И. Кулаков, А. Н. Стрижаков и др., *Акушерство: учебник*, Медицина, Москва (2000).
4. Н. И. Тапильская, *Невынашивание беременности: патогенез, клиника, фармакологическая коррекция*, “ГРЭМ”, Санкт-Петербург (2002).
5. В. J. Affandi, *Research Clin. Obstetr. a Gynecol.*, **16**(21), 169 – 179 (2002).

Поступила 24.09.04

GESTAGENIC AND CONTRACEPTIVE ACTIVITY OF NEW SYNTHETIC PROGESTERONE ANALOGS IN EXPERIMENTAL ANIMALS

V. V. Korkhov, E. A. Lesik, and M. A. Petrosyan

Laboratory of Pharmacology, Ott Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, Mendeleevskaya Liniya 3, St. Petersburg, 199034 Russia

The gestagenic activity of new 17α -hydroxyprogesterone analogs was studied in experiments on infantile female rabbits (Clauberg – McPhail assay) and ovariectomized animals (Corner – Allen assay). The new steroidal preparations produced significant secretory transformations in immature rabbit endometrium. The maximum gestagenic activity was observed for butagest, while the minimum effect was produced by duhydrogesterone (dufaston). Butagest, megestrol capronate, and AMOL isopropyl ester showed the ability to maintain pregnancy in ovariectomized female rabbits. The compositions of gestagens (0.8 mg/kg) with ethinylestradiol (0.04 mg/kg) produced high contraceptive effect in rats.