

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ АНАЛОГА МИЗОПРОСТОЛА — 11-ДЕЗОКСИМИЗОПРОСТОЛА НА СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МАТКИ КРЫС И ЕГО АБОРТИВНЫЕ СВОЙСТВА

С. Ф. Габдрахманова, Т. А. Сапожникова, Н. Ж. Басченко, Ф. С. Зарудий, Н. А. Иванова¹

11-дезоксимизопропростол усиливает сократительную активность изолированного отрезка рога матки небеременных крыс, а также оказывает абортивный эффект при введении с 1-го по 16-й дни беременности, снижая уровень прогестерона в инкубатах яичников беременных крыс.

Ключевые слова: 11-дезоксимизопропростол, мизопропростол, утеротоническая активность, абортивная активность

ВВЕДЕНИЕ

Мизопропростол, ранее известный как препарат для предотвращения и лечения язв и эрозий слизистой оболочки желудка, в настоящее время широко используется в качестве утеротонического средства для подготовки шейки матки и индукции родов как самостоятельно, так и в комплексе с антипрогестинами [1, 2, 11, 12].

11-Дезокси-16-гидрокси-16-метилпростагландин E₁ (11-дезоксимизопропростол), синтезированный в ИОХ УНЦ РАН, является аналогом мизопростола. Как показано ранее, соединение более доступно в плане синтеза, химически более стабильно и менее токсично, чем мизопропростол [4, 10].

Целью исследования было изучение возможных утеротонических и лютеомоделирующих свойств этилового эфира 11-дезокси-16-гидрокси-16-метил-простагландина E₁ (11-дезоксимизопростола).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Утеротоническую активность изучали на 20 небеременных половозрелых крысах массой 180 – 200 г по методу Магнуса [3]. Влияние 11-дезоксимизопростола на сокращение матки исследовали в разведении $2 \cdot 10^{-6}$ г/мл, об утеротонической активности судили по проценту увеличения амплитуды сокращения по отношению к исходной (инотропный эффект) и проценту изменения тонуса матки (тонотропный эффект). 11-Дезоксимизопропростол сравнивали с применяемым для подготовки шейки матки и индукции родов — мизопропростолом (Китай) в том же разведении.

Исследование лютеостимулирующих и лютеолитических свойств 11-дезоксимизопростола проводили на 66 беременных крысах массой 180 – 200 г. Первым днем беременности считали день обнаружения во влагалищном мазке сперматозоидов. 11-Дезоксимизопропростол и мизопропростол вводили в дозе 100 мкг/кг внутрь в различные сроки беременности: с 1-го по 6-й, с 6-го по 16-й и с 1-го по 16-й и с 16-го по 19-й дни. В конце указанных сроков беременности крыс забивали под легким эфирным наркозом и регистрировали количество плодов, имплантаций и желтых тел [8]. В сыворотке крови и инкубатах яичников определяли уровень прогестерона радиоиммунологическим методом с использованием набора Immunotech (Франция). Инкубаты получали, инкубируя яичники в 1,5 мл раствора Рингера — Тироде при температуре 37° С в течение 2 ч [5].

Результаты опытов обрабатывали статистически, определяя средние величины (M) и их ошибки (m) с оценкой достоверности различий по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На изолированном по Магнусу роге матки крыс 11-дезоксимизопропростол увеличивал амплитуду сокращений по отношению к спонтанным сокращениям на $98,2 \pm 2,9\%$ ($p_1 < 0,01$) и тонус на $15,9 \pm 1,3\%$, а мизопропростол на $74,3 \pm 5,9\%$ ($p_1 < 0,02$) и $14,3 \pm 1,4\%$, соответственно, табл. 1.

Таким образом, 11-дезоксимизопропростол обладает более выраженными утеротоническими свойствами по сравнению с мизопропростолом ($p_2 < 0,01$).

Известно, что простагландины (ПГ) группы E обладают высокой степенью связывания с рецепторами клеточных мембран желтого тела и в зависимости от дозы и времени введения проявляют либо лютеолитические, либо лютеостимулирующие свойства [6, 10].

¹ Кафедра фармакологии № 1 (зав. — проф. Е. К. Алехин) Башкирского государственного медицинского университета, Уфа, 450000, ул. Ленина, 3; лаборатория новых лекарственных средств (зав. — Н. Ж. Басченко) Института органической химии УНЦ РАН, Уфа, 450054, пр. Октября, 71.
E-mail: newpharm@anrb.ru

Таблица 1. Влияние простагландинов на изолированный отрезок рога матки крыс ($n = 10$)

Соединение	Разведение, г/мл	Увеличение амплитуды маточных сокращений, %	Увеличение тонуса матки, %
11-Дезоксимизопростол	$2 \cdot 10^{-6}$	$98,2 \pm 2,9$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	$15,9 \pm 1,3$
Мизопростол	$2 \cdot 10^{-6}$	$74,3 \pm 5,9$ $p_1 < 0,02$	$14,3 \pm 1,4$

Примечание. Различия достоверны по отношению: p_1 — к спонтанным сокращениям; p_2 — к мизопростолу. n — количество животных.

Поэтому нами было изучено влияние 11-дезоксимизопроста на функции желтого тела яичника.

Введение 11-дезоксимизопроста в дозе 100 мкг/кг показало, что с 1-го по 6-й и с 6-го по 16-й дни беременность сохранялась у 100 % животных, что соответствовало повышенному уровню прогестерона как в инкубатах яичников, так и в сыворотке крови по сравнению с контролем. Причем, 11-дезоксимизопростол, вводимый в первой трети беременности (с 1-го по 6-й дни) повышает уровень прогестерона в инкубатах яичников в 1,4 раза ($p < 0,01$) и в сыворотке крови в 1,2 раза ($p > 0,5$) по сравнению с контролем. При введении 11-дезоксимизопроста с 6-го по 16-й дни уровень прогестерона был также несколько выше группы контроля ($p > 0,5$), табл. 2.

Количество желтых тел, мест имплантаций и количество плодов в группе 11-дезоксимизопроста, вводимого с 1-го по 6-й и с 6-го по 16-й дни не отличалось от мизопроста и контроля, табл. 3. В литературе практически не встречаются данные о самостоятельном использовании мизопроста в эксперименте. Но есть данные о совместном введении с антипрогестагенами, такими как мифегин, мифепристон, пенкрофтон. Так, мизопростол, вводимый с пенкрофтоном в по-

Таблица 2. Влияние 11-дезоксимизопроста на уровни прогестерона в инкубатах яичника и сыворотке крови беременных крыс ($n = 6$)

Соединение	Доза, мкг/кг	Сроки беременности	Уровень прогестерона в инкубатах яичников, нг/мл	Уровень прогестерона в сыворотке крови, нг/мл
11-Дезоксимизопростол	100	1 – 6	$29,5 \pm 2,0$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,01$	$46,6 \pm 2,9$ $p_1 > 0,05$
		6 – 16	$29,5 \pm 2,0$	$49,3 \pm 2,2$
		1 – 16	$7,4 \pm 0,3$ $p_1 < 0,01$	$35,4 \pm 3,1$
Мизопростол	100	16 – 19	$24,5 \pm 2,0$	$39,4 \pm 2,0$
		1 – 6	$21,4 \pm 2,0$	$41,7 \pm 2,9$
		6 – 16	$26,3 \pm 1,5$	$41,5 \pm 2,1$
Контроль		1 – 16	$25,4 \pm 1,3$	$40,1 \pm 2,1$
		16 – 19	$23,4 \pm 1,5$	$39,1 \pm 2,0$
		1 – 6	$20,3 \pm 1,7$	$40,0 \pm 2,5$
Контроль		6 – 16	$26,6 \pm 1,1$	$41,2 \pm 2,2$
		1 – 16	$26,6 \pm 1,1$	$41,2 \pm 2,2$
		16 – 19	$24,1 \pm 1,1$	$40,2 \pm 2,1$

Примечание. Различия достоверны по отношению: p_1 — к контролю; p_2 — к мизопростолу.

стимплантационный период (на 9 – 10 дни) однократно, оказывал 35 % абортный эффект у крыс [2]. В нашем эксперименте самостоятельное введение мизопроста с 1-го по 16-й день не оказало абортного эффекта, а 11-дезоксимизопростол с 1-го по 16-й день вызывал аборт у 66,7 % крыс, что соответствовало снижению уровня прогестерона в инкубатах яичников в 3,6 раза ($p < 0,001$) и в сыворотке крови в 1,2 раза относительно групп контроля и мизопроста. При введении 11-дезоксимизопроста с 16-го по 19-й день уровень прогестерона не изменялся, табл. 2.

Таблица 3. Влияние 11-дезоксимизопроста на абортную активность крыс ($n = 6$)

№ эксп.	Соединение	Доза, мкг/кг	Сроки беременности	Количество желтых тел	Количество плодов/мест имплантаций	Абортный эффект, %
1	11-Дезоксимизопростол	100	1 – 6	$9,8 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,6$	0
	Мизопростол	100		$10,5 \pm 0,6$	$9,1 \pm 0,6$	0
	Контроль	–		$10,4 \pm 0,2$	$9,5 \pm 0,2$	0
2	11-Дезоксимизопростол	100	6 – 16	$11,4 \pm 1,1$	$9,4 \pm 1,3$	0
	Мизопростол	100		$11,2 \pm 0,6$	$10,4 \pm 0,7$	0
	Контроль	–		$10,6 \pm 1,1$	$9,8 \pm 0,8$	0
3	11-Дезоксимизопростол	100	1 – 16	$9,2 \pm 1,2$	$3,0 \pm 0,3$ $p < 0,001$	66,7
	Мизопростол	100		$9,3 \pm 0,2$	$9,0 \pm 0,3$	0
	Контроль	–		$10,6 \pm 1,1$	$9,8 \pm 0,8$	0
4	11-Дезоксимизопростол	100	16 – 19	$10,8 \pm 0,1$	$9,1 \pm 0,6$	0
	Мизопростол	100		$10,1 \pm 1,1$	$9,5 \pm 0,6$	0
	Контроль	–		$11,2 \pm 0,6$	$10,5 \pm 0,6$	0

Примечание. p — различия достоверны по отношению к контролю и мизопростолу.

В первой половине беременности (с 1-го по 6-й день) желтое тело, ответственное за синтез прогестерона, как правило, не чувствительно к экзогенному ПГ [7]. 11-Дезоксимизопропростол, вводимый с 1-го по 6-й день и с 6-го по 16-й день, оказывал влияние на желтое тело, повышая уровень прогестерона наиболее значительно в период с 1-го по 6-й день относительно контроля, что свидетельствует о его лютеостимулирующем эффекте. Введение же 11-дезоксимизопростола с 1-го по 16-й день приводило к стойкому эффекту снижения прогестерона в инкубатах яичников. Такие разнонаправленные лютеомодулирующие свойства 11-дезоксимизопростола, вероятно, объясняются уровнем суммарных доз: в малых дозах проявляются его лютеостимулирующие свойства, а в больших — лютеолитические [7]. Противоположный эффект малых и больших доз связан с тем, что для каждого простагландина существует определенная пороговая доза насыщения рецепторов яичников. При введении ПГ в дозах меньших, чем пороговая доза насыщения, происходит реакция по типу “ПГ — яичник”, что приводит к повышению уровня прогестерона, то есть к лютеотропному эффекту. С увеличением дозы лютеостимулирующий эффект меняется на лютеолитический вследствие превышения пороговой дозы насыщения рецепторов и протекания реакции по типу “ПГ — центральная нервная система — яичник”, что выражается в снижении уровня прогестерона [9].

ВЫВОДЫ

1. 11-Дезоксимизопропростол ($2 \cdot 10^{-6}$ г/мл) усиливает сократительную активность матки небеременных крыс в опытах *in vitro*.

2. При введении внутрь (100 мкг/кг) с 1-го по 6-й и с 6-го по 16-й день беременности 11-дезоксимизопро-

простол повышает уровень прогестерона в инкубатах яичников беременных крыс, проявляя лютеотропные свойства.

3. При введении внутрь (100 мкг/кг) с 1-го по 16-й день беременности 11-дезоксимизопропростол понижает уровень прогестерона в инкубатах яичников беременных крыс, вызывая аборт у 66,7 % животных.

ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Абрамченко, Р. А. Абрамян, В. Р. Абрамян, *Индукция родов и их регуляция простагландинами — руководство для врачей*, ЭЛБИ, Санкт-Петербург (2005).
2. В. В. Абрамченко, *Медикаментозный аборт*, ЭЛБИ-СПб, Санкт-Петербург (2005).
3. В. И. Георгиевский, *Практическое руководство по физиологии сельскохозяйственных животных*, Москва (1976).
4. Н. А. Иванова, О. М. Кузнецов, А. М. Шайнурова и др., *Хим.-фарм. ж.*, **32**(11), 45 – 48 (1998).
5. В. В. Корхов, М. Н. Мац, Н. П. Панкрашкина и др., *Акуш. и гинекол.*, **3**(7), 25 – 26 (1992).
6. О. И. Немченко, *Российский вестник акушера-гинеколога*, **2**, 21 – 24 (2001).
7. *Простагландины и их аналоги в репродукции животных и человека*, В. А. Кулавский (ред.), Уфа (1989).
8. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Р. У. Хабриев (ред.), Москва (2005).
9. М. Ю. Сайтова, С. Г. Багаева, Ф. С. Зарудий и др., *Фармакол. и токсикол.*, **53**(6), 27 – 31 (1990).
10. Т. А. Сапожникова, Ф. С. Зарудий, Л. Т. Карачурина и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(1), 34 – 36 (2003).
11. P. J. Bridges and J. E. Fortune, *Mol., Cell. Endocrinol.*, **263**(1 – 2), 1 – 9 (2006).
12. R. Sitruk-Ware, *Contraception*, **74**(1), 48 – 55 (2006).

Поступила 29.06.09

ABORTIVE PROPERTIES AND EFFECT OF 11-DEOXY-16-HYDROXY-16-METHYLPROSTAGLANDIN E1 ON CONTRACTILE ACTIVITY OF RAT UTERUS

S. F. Gabdrakhmanova*, T. A. Sapozhnikova, N. Zh. Baschenko, F. S. Zarudii, and N. A. Ivanova

Bashkir State Medical University, ul. Lenina 3, Ufa, Bashkortostan, 450000, Russia

Institute of Organic Chemistry, Ufa Scientific Center, Russian Academy of Sciences, prosp. Oktyabrya 71, Ufa, Bashkortostan, 450054, Russia

* e-mail: newpharm@anrb.ru

Ethyl ether of 11-deoxy-16-hydroxy-16-methylprostaglandin E1 (11-deoxymisoprostol) increases the contractile activity of uterine horn segments isolated from nonpregnant rats and produces abortive effect when given in a period of time within 1 – 16 days of pregnancy. The drug action is related to a decrease of the progesterone level in ovarian incubates of pregnant rats.

Key words: 11-Deoxymisoprostol, misoprostol, uterotonic activity, abortive activity