

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

ВЛИЯНИЕ СТРУКТУРЫ СИНТЕТИЧЕСКИХ ГЕСТАГЕНОВ НА ИХ СВЯЗЫВАЮЩИЕ СВОЙСТВА С РЕЦЕПТОРАМИ ПРОГЕСТЕРОНА ЭНДОМЕТРИЯ

Е. Н. Карева, Г. С. Гриненко, Н. Д. Гаспарян, Е. В. Овчинникова, О. С. Горенкова¹

Химическая модификация молекулы прогестерона отражается на гестагенной активности новых соединений и их специфической связывающей способности с рецепторами прогестерона. Переход от сложных эфиров (ацетомепрегенол, бутагест) к соответствующему гидроксисоединению — 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-ону — сопровождается повышением силы связывания с рецепторами прогестерона в опытах *in vitro*. Транслокация двойной связи из эндоциклического (C₆–C₇) в экзоциклическое положение (метиленовая группа при C₆ — соединение 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метил-прегн-4-ен-20-он) значительно не отражается на связывающей способности вещества с рецепторами прогестерона.

Ключевые слова: гестагены, рецепторы прогестерона, гиперплазия эндометрия

ВВЕДЕНИЕ

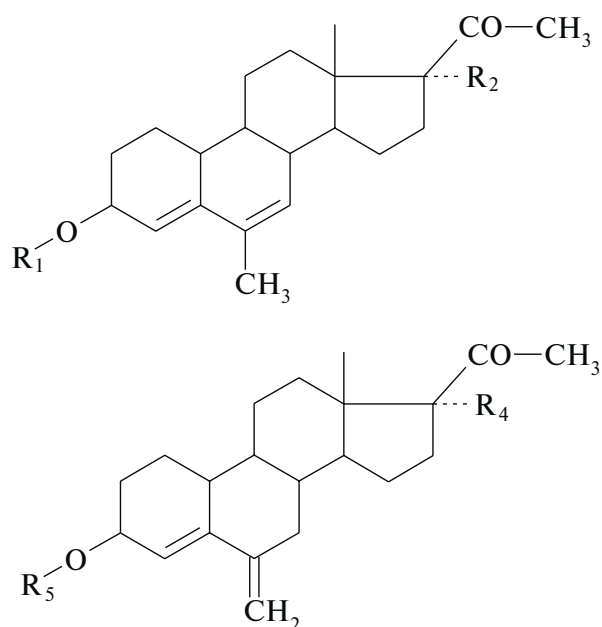
Консервативное ведение пациенток позднего репродуктивного периода с гиперпластическими процессами эндометрия основано на применении синтетических гестагенов для противорецидивной терапии [2]. С этой целью используются в основном синтетические гестагены производные тестостерона (19-норстероиды) — дезогестрел, левоноргестрел и прогестерона — МПА, дидрогестерон. При этом отмечается достаточно высокая клиническая эффективность как норстероидов, так и производных прогестерона [5]. Однако использование норстероидов сопровождается побочными эффектами (гормональными, метаболическими); самое частое и тяжелое последствие — рецидивы заболевания. Значительно меньшее количество побочных эффектов отмечено при использовании производных прогестерона, эффективность которых ограничивается активным метаболизмом, в частности, разрушением сложноэфирной связи у C₃ и дальнейшим включением циклопентанпергидрофенантренового ядра в метаболические цепи [3, 6]. Поиск высокоэффективных гестагенов — производных прогестерона для терапии гормональнозависимых гиперплазий эндометрия остается актуальным. Во ВНИХ-ФИ-ЦХЛС синтезирован ряд соединений с различными заместителями в “А” кольце гетероцикла, результаты исследования свойств которых представлены в данной статье. Анализу подвергалась способность соединений связываться с рецепторами прогестерона (РП) эндометрия с простой железистой гиперплазией у пациенток позднего репродуктивного возраста.

¹ Кафедра молекулярной фармакологии и радиобиологии МБФ (зав. — акад. РАМН П. В. Сергеев) РГМУ, Москва, 117437, ул. Островитянова, 1.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 17 пациенток позднего репродуктивного периода, критерием включения в исследование являлось отсутствие гормональной терапии в течение последних 3 месяцев. Возраст женщин колебался от 35 до 49 лет. Проведенный анализ показал, что 16 пациенток имели в анамнезе роды, которые у 5 осложнились послеродовым эндометритом. У 10 женщин были медицинские аборт, осложнившиеся эндометритом у 2 пациенток. Ранее по поводу железистой гиперплазии эндометрия 11 женщинам проводили от 1 до 7 отдельных диагностических выскабливаний, после чего 9 пациенток получали гормональную терапию. Практически все женщины имели сопутствующую гинекологическую патологию: аденомиоз в сочетании с миомой матки и/или хроническими воспалительными заболеваниями гениталий. Клинически у всех пациенток были нарушения менструального цикла в виде мено- и метроррагии. Для уточнения диагноза женщинам проводили УЗИ органов малого таза на 5–7-й день цикла. Толщина эндометрия равнялась в среднем $14,4 \pm 1,1$ мм, что достоверно больше ($p \leq 0,01$) нормативных показателей. Затем большим проводили выскабливание стенок матки под контролем гистероскопии, тогда же брали биоптат эндометрия. Окончательный диагноз — железистая гиперплазия эндометрия — был поставлен после гистологического исследования соскоба.

Для оценки специфического связывания препаратов с рецепторами прогестерона [4] использовали цитозоли биоптатов эндометрия, в которых предварительно определяли содержание рецепторов прогестерона радиолигандным методом по [1].



Структура синтетических гестагенов.

17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он:
 R_1 — $\text{CO}-(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$,
 R_2 — OSCOCH_3 ;
 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он:
 R_1 — H, R_2 — OSCOCH_3 ;
 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метил-прегна-4-ен-20-он:
 R_5 — H, R_4 — OSCOCH_3 ;
 17 α -гидрокси-6-метил-прогестерон: R_5 — нет, R_4 — OH;
 Ацетомепрегенол (17 α -ацетокси-3 β -гидроксипрегна-4,6-диен-20-он):
 R_1 — $\text{CO}-\text{CH}_3$, R_2 — OSCOCH_3 .

Величину специфического связывания препарата (процент ингибирования специфического связывания ^3H -прогестерона препаратом) с рецепторами прогестерона вычисляли по формуле:

$$И = \frac{V_{\text{спец.преп.}}}{V_{\text{спец.горм.}}} \cdot 100 \%,$$

где И — ингибирование специфического связывания с рецептором ^3H -прогестерона препаратом, $V_{\text{спец.преп.}}$ — специфическое связывание гормона в присутствии препарата; $V_{\text{спец.горм.}}$ — специфическое связывание прогестерона в отсутствие препарата.

Исследованы следующие препараты: 17 α -ацетокси-3 β -бутаноилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он (бутагест), 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он (АМОЛ), 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метил-прегна-4-ен-20-он (1011), 17 α -гидрокси-6-метил-прогестерон (1013). В качестве препарата сравнения использовали ацетомепрегенол (17 α -ацетокси-3 β -гидроксипрегна-4,6-диен-20-он) и прогестерон. Химическая структура соединений представлена на рисунке.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы Biostat (версия 3.03).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень цитозольных РП в эндометрии равнялся $25,5 \pm 3,8$ фмоль/мг белка. По силе связывания с РП препараты распределились следующим образом: ацетомепрегенол (57,6 %) \leq бутагест (59,5 %) $<$ 1011 (66,8 %) \leq АМОЛ (68,3 %) $<$ 1013 (83,7 %). Удаление дополнительного радикала от C_3 увеличивает связывание соединения с РП в условиях *in vitro* (АМОЛ). Так как АМОЛ является продуктом гидролиза и ацетомепрегенола и бутагеста, можно ожидать сходной гестагенной активности этих препаратов, однако в опытах *in vivo* бутагест превосходит ацетомепрегенол по гестагенной активности в 4 раза, при этом в условиях *in vitro* связывающие свойства препаратов с РП не различаются. Следовательно, замена ацетокси-группы (ацетомепрегенол) на бутаноилокси-группу (бутагест) принципиально меняет рецепторные характеристики нового соединения. Гидролитическое отщепление бутаноилокси-группы от циклопентанпергидрофенантенового ядра затруднено по сравнению с ацетокси-группой, поэтому метаболизм бутагеста с высвобождением активного начала (АМОЛ) занимает большее время, за которое, по-видимому, большее количество молекул гестагена достигает клетки-мишени и оккупирует рецепторы прогестерона, провоцируя гестагенный эффект в ткани. Отсюда более высокая гестагенная активность бутагеста в опытах *in vivo* по сравнению с ацетомепрегенолом. Следовательно, модификация заместителя у C_3 является перспективным направлением в поиске высокоактивных гестагенов — производных прогестерона.

В исследуемых соединениях (бутагест, АМОЛ, АМ) так же как и у дигидрогестерона имеется вторая двойная связь между атомами углерода в 6 и 7-м положениях (конфигурация 4,6-диена). Введение двойной связи в кольцо “В” — методически сложный и, значит, дорогой процесс. Нами показано, что транслокация двойной связи из эндоциклического ($\text{C}_6 - \text{C}_7$) в экзоциклическое (метиленовая группа при C_6) положение (1011) значимо не отражается на связывающей способности вещества, тогда как дополнительное отщепление ацетоксигруппы от C_{17} (1013) приводит к получению соединения с максимальной силой связывания с РП. Гестагенная активность соединений с экзоциклической локализацией двойной связи находится на стадии изучения.

ВЫВОДЫ

1. Переход от сложных эфиров (ацетомепрегенол, бутагест) к соответствующему гидроксисоединению — 17 α -ацетокси-3 β -гидрокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он — сопровождается повышением связывания с рецепторами прогестерона в опытах *in vitro*.

2. Транслокация двойной связи из эндоциклического ($\text{C}_6 - \text{C}_7$) в экзоциклическое положение (метилено-

вая группа при $C_6-17\alpha$ -ацетокси- 3β -гидрокси-6-метилен-прегн-4-ен-20-он) значимо не отражается на связывающей способности вещества с рецепторами прогестерона.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. С. Бассалык, В. Г. Дегтярь, *Рецепторы стероидных гормонов*, Москва (1987), сс. 19 – 29.
2. Е. М. Вихляева и др., *Руководство по эндокринной гинекологии*, Москва (1997).
3. В. Б. Розен, *Основы эндокринологии*, Медицина, Москва (1994), сс. 197 – 208.
4. *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, В. П. Фисенко (ред.), Москва (2000), с. 327.
5. Г. М. Савельева, В. Н. Серов, *Предрак эндометрия*, Медицина, Москва (1980).
6. П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. И. Петров, *Рецепторы физиологически активных веществ*, Москва, Волгоград (1999).

Поступила 02.10.05

INFLUENCE OF THE STRUCTURE OF SYNTHETIC GESTAGENS ON THEIR BINDING TO PROGESTERON RECEPTORS IN ENDOMETRIUM

E. N. Kareva, G. S. Grinenko, N. D. Gasparyan, E. V. Ovchinnikova, and O. S. Gorenkova

State Medical University, ul. Ostrovityanova 1, Moscow, 117437 Russia

Chemical modification of progesterone molecule leads to changes both in the gestagenic activity of new derivatives and in their specific binding with progesterone receptors. The passage from esters (acetomepregenole, butagest) to the corresponding OH-forms such as 17α -acetoxy- 3β -hydroxy-6-methyl-pregna-4,6-dien-20-one (ABMP) is accompanied by an increase in the binding with progesterone receptors *in vitro*. The translocation of a double bond from endocyclic ($\tilde{N}6-\tilde{N}7$) to exocyclic position (methylene group at $\tilde{N}6$ in ABMP) has no significant effect on the ability to binding with progesterone receptors.