

# ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

## О ГЕСТАГЕННОЙ АКТИВНОСТИ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 17 $\alpha$ -ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОНА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

В. В. Корхов, Е. А. Лесик, М. А. Петросян, А. П. Иванов, Н. И. Тапильская<sup>1</sup>

В экспериментах на инфантильных кроликах-самках установлена выраженная гестагенная активность новых синтетических производных 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона, превышающая активность дюфастона (дидрогестерона). Показано, что изопропиловый эфир АМОЛа способен сохранять беременность у овариэктомированных кроликов.

**Ключевые слова:** гестагенная активность, аналоги прогестерона, эндометрий, беременность, кролики

### ВВЕДЕНИЕ

Гестагенные препараты прегнанового ряда применяют в акушерстве при лечении невынашивания (ацетомепрегенол, дюфастон, утрожестан и др.). Прогестерон и его производные являются основными гормонами, обеспечивающими нормальные условия для имплантации и развития плодного яйца в ранние сроки беременности [2]. Гестагены применяют также при лечении гиперпластических процессов эндометрия и других заболеваний (эндометриоз, эндокринные формы бесплодия и др.) Кроме того, гестагены являются компонентами гормональных контрацептивов и широко применяются для предупреждения нежелательной беременности [1].

Целью настоящего экспериментального исследования явилось сравнительное изучение гестагенной активности новых производных 17 $\alpha$ -гидропрогестерона и дюфастона.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены 2 соединения прегнанового ряда, направленно синтезированные в НИХФИ – ЦХЛС (Москва): 17 $\alpha$ -ацетокси-3 $\beta$ -фенилпропианилокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-он (фенилпропионат АМОЛа); 17 $\alpha$ -ацетокси-3 $\beta$ -изопропилокси-6-метилпрегна-4,6-диен-20-он (изопропиловый эфир АМОЛа);

В качестве препарата сравнения использовали дюфастон (дидрогестерон; “Solvay Pharmaceuticals B. V.”, “Weer”, Голландия).

Исследования проводили на инфантильных и половозрелых самках кроликов породы шиншилла. Животные были получены из питомника Рапполово РАМН и содержались в регламентированных условиях вивария НИИИАГ им. Д. О. Отта РАМН на стандартном рацио-

не. Всего в эксперименте было использовано 75 инфантильных кроликов самок массой 600 – 1000 г и 10 половозрелых крольчих массой 3000 – 3500 г.

Гестагенная активность соединений изучена в модифицированном тесте Clauberg-McPhail. Согласно этому методу, испытания проводили на инфантильных неполовозрелых самках кроликов, которым осуществляли эстрогенную подготовку путем подкожного введения масляного раствора этинилэстрадиола. После однодневного перерыва подопытные животные получали внутрь испытуемое соединение ежедневно в течение 5 дней в определенном диапазоне доз. На следующий день после последнего введения проводили эвтаназию кроликов путем введения воздуха в ушную вену под легким эфирным наркозом. Производили вскрытие и брали фрагмент одного рога матки для гистологической обработки. Микротомию осуществляли при толщине срезов 5 мкм. Окрашивание выполняли гематоксилин-эозином. Срезы исследовали на светоптическом уровне при увеличении  $\times 12$ .

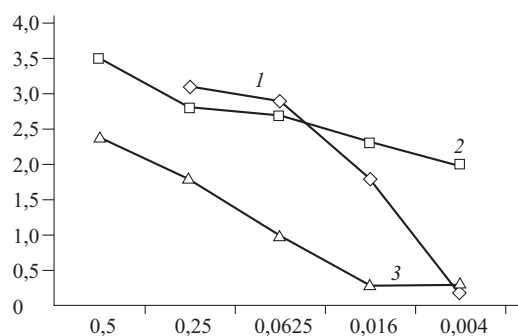
Оценку гестагенной активности проводили по шкале McPhail, принимая во внимание степень секреторной пролиферации эндометрия, и обозначали следующим образом: 0 — только эстрогенная реакция; 1 – 4 — возрастающие степени гестагенной реакции.

Для каждого фрагмента матки оценивали несколько срезов, после чего проводили статистическую обработку полученных данных. Результаты опытов обрабатывали методом регрессионного анализа. Вычисления вели по уравнению регрессии  $y = a + b \lg x$ , где  $y$  — индекс McPhail,  $x$  — доза гестагена в мг/кг,  $a$  и  $b$  — коэффициенты регрессии.

Биологическую активность соединений оценивали по ED<sub>50</sub>, соответствующей индексу McPhail, равному 2. Относительную прогестагенную активность вычисляли, принимая за единицу активность прогестерона.

Способность изучаемых соединений сохранять беременность у овариэктомированных кроликов оцени-

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



**Рис. 1.** Гестагенная активность новых производных 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона и дюфастона в эксперименте.

1 — фенилпропионат АМОЛа; 2 — изопропиловый эфир АМОЛа; 3 — дюфастон. По оси абсцисс — доза, мг/кг; по оси ординат — эффект, баллы по шкале McPhail.

вали в тесте Corner-Allen (на половозрелых крольчихах). Крольчих спаривали в состоянии “охоты”. Степень “охоты” определяли по интенсивности гиперемии наружных половых губ животных. Через 18 ч после покрытия под эфирным наркозом производили двустороннюю овариэктомию. Яичники исследовали под бинокулярной лупой и производили подсчет лопнувших фолликулов. В течение 6 последующих дней, начиная со дня овариэктомии, животным внутримышечно вводили испытуемый гестагенный препарат. На 7-й день в матке определяли количество сохранившихся бластоцист. Степень сохранения беременности оценивали по проценту определяемых в матке бластоцист от числа проовулировавших фолликулов.

Результаты исследования обрабатывали статистически, используя *t*-критерий Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

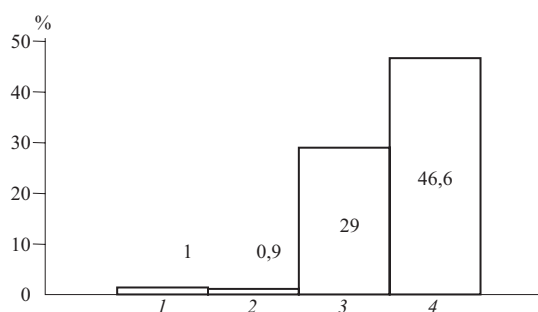
Сравнительный анализ гестагенной активности новых производных 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерона в эксперименте показал следующее.

Все испытуемые вызывали дозозависимое усиление секреторной трансформации эндометрия инфантильных крольчих (рис. 1).

В максимально испытываемой дозе (0,5 мг/кг) наиболее высокую гестагенную эффективность показал изопропиловый эфир АМОЛа: по шкале McPhail его эффективность оценивали в 3,7 балла.

### Влияние изопропилового эфира АМОЛа при подкожном введении на процесс сохранения беременности у овариэктомированных крольчих

Препарат, доза, мг/кг	Количество проовулировавших фолликулов	Количество бластоцист	Сохранение бластоцист, %
Растительное масло	9,3 ± 0,5	0	0
Изопропиловый эфир АМОЛа, 0,25	12,6 ± 1,9	6,0 ± 1,6	47,6



**Рис. 2.** Прогестагенная активность исследуемых соединений относительно прогестерона в тесте Clauberg-McPhail.

1 — прогестерон; 2 — дюфастон; 3 — фенилпропионат АМОЛа; 4 — изопропиловый эфир АМОЛа.

При двукратном уменьшении дозы до 0,25 мг/кг фенилпропионат АМОЛа проявлял высокий прогестагенный эффект (3,1 балла). Гестагенная активность изопропилового эфира АМОЛа в той же дозе соответствовала 2,8 баллам. При дальнейшем 4-кратном снижении доз (0,0625 мг/кг), испытуемые препараты проявляли близкую по своим значениям эффективность, которая оценивалась выше 2,5 баллов. В дозе 0,016 мг/кг фенилпропионат АМОЛа оказывал менее выраженное воздействие на эндометрий инфантильных крольчих, чем изопропиловый эфир АМОЛа, эффективность которого превышала 2 балла по шкале McPhail. При введении в минимальной дозе (0,004 мг/кг) изопропиловый эфир АМОЛа сохранял высокий гестагенный эффект, который оценивали в 2 балла. Эффективность фенилпропионата в этой дозе снижалась до 0,2 балла.

В качестве препарата сравнения использовали дюфастон (рис. 1). Во всех изученных дозах его влияние на эндометрий инфантильных крольчих было значительно ниже, чем у фенилпропионата АМОЛа и изопропилового эфира АМОЛа. Характер гестагенного действия дюфастона был максимально приближен к прогестерону.

Доза, вызывающая 50 % гестагенный эффект — (ЕД<sub>50</sub>) и рассчитанная для всех изучаемых соединений, позволила определить относительную прогестагенную активность (ОА) каждого. Результаты вычисления (рис. 2) показали, что наибольшей гестагенной активностью обладает изопропиловый эфир АМОЛа.

Фенилпропионат АМОЛа активнее прогестерона в 29 раз. Относительная прогестагенная активность дюфастона практически соответствовала прогестерону.

Изучена способность сохранять беременность на овариэктомированных крольчихах в тесте Corner-Allen у наиболее активного гестагенного препарата (в тесте Clauberg-McPhail) — изопропилового эфира АМОЛа. Результаты опытов представлены в таблице, из которых следует, что изопропиловый эфир АМОЛа сохраняет беременность.

## ВЫВОДЫ

1. Фенилпропионат АМОЛа и изопропиловый эфир АМОЛа при введении внутрь обладают выраженной гестагенной активностью (тест Clauberg-McPhail), превосходящей активность дюфастона и прогестерона. Изопропиловый эфир АМОЛа проявляет максимальный эффект.

2. В опытах на овариэктомированных кроликах показана способность изопропилового эфира АМОЛа сохранять беременность.

## PROGESTAGENIC ACTIVITY OF THE NEW 17 $\alpha$ -HYDROXYPROGESTERONE DERIVATIVES IN RABBITS

V. V. Korkhov, E. A. Lesik, M. A. Petrosyan, A. P. Ivanov, and N. I. Tapil'skaya

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

Experiments on infantile female rabbits showed that new 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone derivatives (AMOL phenyl propionate, AMOL isopropyl ester) possess a pronounced gestagenic activity. In particular, AMOL isopropyl ester is capable of maintaining pregnancy in ovariectomized animals (Corner – Allen assay).

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. В. Корхов, *Контрацептивные средства*, Санкт-Петербург (2000).
2. Н. Д. Фанченко, Р. Н. Щедрина, *Руководство по эндокринологической гинекологии*, Москва (1997).

Поступила 05.04.02