

## **ИССЛЕДОВАНИЕ И ПОИСК НОВЫХ ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

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

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

### ***Аннотация:***

В настоящей статье представляются данные о широком спектре использования гестагенных препаратов в акушерстве и гинекологии, многолетних экспериментальных исследованиях фармакологии (гестагенной активности и других фармакологических свойств) новых отечественных гестагенных соединений.

### ***Ключевые слова:***

гестагены, эстроген-гестагенные препараты, гестагенный эффект, контрацептивная активность, крысы, кролики.

Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII. № 2. С. 16-20.

## **INVESTIGATION OF NEW GESTAGENIC PREPARATIONS FOR ADMINISTRATION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY**

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

DO Ott Research Institute of Obstetrics & Gynecology, RAMS, St. Petersburg

### ***Abstract:***

The aim of our study was to investigate progestagenic and contraceptive activity of new synthetic compounds - analogues of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in experiments. It was showed, that new original steroid compounds has pronounced gestagenic effect and more active than such gestagens as utrogestan, duphaston, norgestrel and oth. According to the data the test substances in combination with estrogen induce high contraceptive activity.

### ***Keywords:***

progesterin, estrogen-gestagen preparations, gestagenic effect, contraceptive activity, rats, rabbits.

Zhurnal Akusherstva i Zhenskikh Bolezney, 53.2 (2004): 16-20.



**В.В. Корхов, Е.А. Лесик,  
М.А. Петросян**

Научно-исследовательский институт  
акушерства и гинекологии  
им. Д.О. Отта РАМН, Санкт-Петербург

## ИССЛЕДОВАНИЕ И ПОИСК НОВЫХ ГЕСТАГЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ПРИМЕНЕНИЯ ИХ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

■ В настоящей статье представляются данные о широком спектре использования гестагенных препаратов в акушерстве и гинекологии, многолетних экспериментальных исследованиях фармакологии (гестагенной активности и других фармакологических свойств) новых отечественных гестагенных соединений.

■ **Ключевые слова:** гестагены, эстроген-гестагенные препараты, гестагенный эффект, контрацептивная активность, крысы, кролики

Гестагенные и эстроген-гестагенные препараты находят широкое применение в акушерстве, гинекологии и эндокринологии. Многие из них обладают контрацептивным действием. Однако имеются и такие эстроген-гестагенные препараты, которые не обладают контрацептивным действием, например климонорм, климен, норколут, и предназначены для применения только в лечебных целях.

В гинекологической практике в основном применяют стероидные препараты, обладающие эстрогенным, антиэстрогенным действием и лишённые андрогенных и анаболических свойств. Широкое применение эстроген-гестагенные препараты находят в целях контрацепции, причем с годами изменяется спектр их качественного состава, уменьшаются дозы их стероидных компонентов, модифицируются способы, режимы назначения и введения их в организм женщины, разрабатываются новые показания к их применению [6, 7].

Так, у женщин старшего репродуктивного и пременопаузального возраста применение гормональной контрацепции было ограниченным. Исследования М.А. Тарасовой [14] показали важность рассмотрения гормональной контрацепции с позиций возрастной физиологии и патологии репродуктивной системы, комплексного применения эстроген-гестагенных препаратов как для контрацепции, так и коррекции гормональной недостаточности яичников в указанных возрастных группах женщин.

При терапии различных гинекологических заболеваний используются свойства прогестинов подавлять овуляцию за счет их влияния на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую систему, вызывать атрофию эндометрия, децидуальную трансформацию, предупреждающую гиперпластические процессы железистой ткани органов-мишеней и др. В связи с этим эстроген-гестагенные препараты используются для лечения альгодисменореи, предменструального синдрома, эндокринных форм бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, при климактерическом синдроме, для заместительной терапии постовариэктомического синдрома, при железисто-кистозной гиперплазии эндометрия и других заболеваниях [1, 2, 3]. Гестагены находят применение и для терапии невынашивания [13].

Быстрое развитие клинической фармакологии, использование тех или иных гестагенных препаратов в акушерско-гинекологической практике идет параллельно с теоретическими работами, которые представляют новые факты для размышлений, понимания фармакодинамики и фармакокинетики гестагенных соединений. Коль скоро мы оперируем синтетическими гестагенами в клинике, неплохо было бы разобраться с взаимодействием родо-

начальника этой группы веществ прогестерона, не говоря уже об агонистах прогестерона, с так называемыми прогестероновыми рецепторами.

Согласно современным представлениям, эффекты прогестерона реализуются двумя рецепторами белковой природы, названными А и В, которые контролируются одним геном и действуют как лигандактивированные факторы транскрипции для регуляции экспрессии репродуктивных генов-мишеней [15]. Исследованиями было показано, что нулевая мутация обоих белков у мышей ведет к плеотропным, репродуктивным расстройствам. Изоформы прогестероновых рецепторов функционально различны, что отражается на их физиологической роли в репродуктивных системах. Однако следует признать, что функциональная характеристика прогестероновых рецепторов еще находится в стадии изучения.

### Материалы и методы

Экспериментальные исследования выполнены на кроликах породы «Шиншилла» и крысах линии Вистар, полученных из питомника «Рапполово» РАМН. Гестагенную активность определяли в опытах на инфантильных кроликах самках в тесте Clauberg-McPhail (оценка секреторной трансформации эндометрия) и тесте Corner-Allen на овариэктомированных половозрелых кроликах (на сохранение беременности). Контрацептивную активность определяли на половозрелых крысах самках, которым с первого дня беременности вводили испытуемые эстроген-гестагенные комбинации в течении 2–3 эстральных циклов, далее регистрировали наличие или отсутствие контрацептивного эффекта. Андрогенную, анаболическую активность определяли методом Hershberger, эстрогенную — методом Dorfman. Полученные данные обрабатывали методом регрессионного анализа и использовали t-критерия Стьюдента.

### Результаты и их обсуждение

Коллектив фармакологов лаборатории фармакологии НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН уже на протяжении более 35 лет проводит исследования фармакологической активности стероидных соединений, их фармакодинамики, токсикологических параметров совместно с ИОХ РАН (Москва), ЦХЛС-НИХФ, Центром «Биоинженерии» РАН (Москва) и другими ведущими институтами химического профиля страны. Одним из направлений этих исследований было изучение гестагенной активности и других фармакологических характеристик нового класса модифицированных гестагенов: 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -циклоалканопрогестеронов

(прегна-D $\alpha_{3-7}$ -пентаранов), синтезированных в ИОХ РАН А.В. Камерницким, И.С. Левиной [5]. В этих совместных с московскими химиками исследованиях было показано, что для проявления биологической активности в ряду производных прогестерона необходимы обе полярные:  $\Delta^4$ -3-кето и 20-кетогруппировка. Существенное значение имеет также их взаиморасположение в пространстве, обусловленное окружением и определяющее величину полярной составляющей в стероидрецепторном взаимодействии [9]. Была высказана концепция биологической мультифункциональности стероидных соединений, согласно которой последние регулируют в организме осуществление целого набора процессов, включающего не только основной эффект, но и побочное действие. Фармакологическое исследование D'-пентаранов, выполненное нами, показало, что эти модифицированные стероидные соединения обладают гестагенной активностью при внутримышечном введении в тесте Clauberg-McPhail на инфантильных кроликах. Наиболее выраженная гестагенная активность отмечена у 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерона, которая превышает активность прогестерона в 9,3 раза. Анализ полученных данных показывает, что способность сохранять беременность в тесте Corner-Allen у овариэктомированных животных усиливается с увеличением размера дополнительного карбоцикла (D') и является наибольшей у соединений с насыщенным D'-кольцом 6 $\alpha$ -метил-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерон (таблица).

Исследование контрацептивной активности комбинаций эстрогена и D'-пентаранов показало, что они обладают контрацептивной активностью, причем она наиболее выражена (100%) у 6 $\alpha$ -метил-16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерона [11]. D'<sub>4</sub>-, D'<sub>5</sub>-пентараны, ненасыщенные в кольце D', имеют более выраженную контрацептивную активность, чем насыщенные аналоги.

Вместе с тем отсутствует четкая зависимость между прогестагенной и контрацептивной активностью в ряду D'-пентаранов. Нами было установлено, что контрацептивная и антиовуляторная активность пентаранов (в комбинации с синтетическим эстрогеном) зависит от размера кольца D' и его конформации (по данным рентгеноанализа структуры). На основании выполненных исследований был разработан оригинальный эстроген-прогестагенный контрацептивный препарат мецигепрон, запатентованный в 5 странах.

Значительный прогресс был достигнут в результате многолетних совместных исследований с ЦХЛС-НИХФИ (Москва), где осуществлялся

Таблица

## Гестагенная активность D'-пентанов

Соединение	Тест Clauberg-McPhail				Тест Corner-Allen, % сохранения blastocист, 0,2 мг/кг, п/к
	Путь введения	Число животных	Интервал доз, мг/кг	Относительная активность	
Прогестерон	П/к	53	0,4–0,08	1,0	60,0
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-алканопрогестерон	То же	28	0,08–0,008	8,8	20,6
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-бутенопрогестерон	— " —	24	0,08–0,008	1,4	14,6
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-пентенопрогестерон	— " —	23	0,08–0,008	3,1	14,0
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-бутанопротгестерон	— " —	15	0,08–0,008	4,7	27,6
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-пентанопротгестерон	— " —	20	0,08–0,008	3,5	44,0
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-гексенопрогестерон	— " —	24	0,04–0,008	1,2	77,0
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-гексанопротгестерон	— " —	14	0,08–0,008	9,3	81,0
6 $\alpha$ -метил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -цикло-гексанопротгестерон	— " —	18	0,5–0,004	4,7	92,0

Г.С. Гриненко, Г.М. Кадатским направленный синтез новых производных прогестерона (прегнанового ряда). Нами были фармакологически изучены десятки стероидных соединений, многие из которых оказались высокоактивными гестагенами (мегестрола ацетат, ацетомепрегенол, моноацетат мепрегенола, мегестрола капронат, валерианат АМОЛа, изопропиловый эфир АМОЛа, бутагест и др.) [4,8,12].

Гестагенная активность указанных стероидных соединений определялась в двух тестах Clauberg-McPhail и Corner-Allen (на сохранение беременности у овариэктомированных крольчих).

Исследование гестагенной активности на инфантильных крольчихах-самках (тест Clauberg-McPhail) показали, что изученные соединения способны вызвать значительные секреторные (прегравидные) изменения в эндометрии эстрогенподготовленных животных.

Так, было установлено, что ацетомепрегенол и моноацетат мепрегенола при введении внутрь в тесте Clauberg-McPhail по гестагенной активности в 26 раз превышает активность прогестерона. Еще более активным оказался изопропиловый эфир АМОЛа, который в 46,6 раза активнее прогестерона. Уникальную гестагенную активность обнаружил бутагест, который в 103 раза превышает по активности прогестерон [10]. Известно, что обнаружение высокоактивных препаратов позволяет создавать эффективные микродозированные препараты с минимальным побочным действием. Уместно отметить, что дюфастон и утрожестан

являются низкоактивными гестагенами и их действие проявляется в больших дозах. Анализ взаимосвязи между химической структурой (рисунок) и гестагенной активностью изученных стероидных соединений показал, что гестагенная активность нарастает при введении в 6-е положение метильной группы, при наличии двойной связи С6-С7 и утяжелении радикалов в 17-м положении [8].

В исследованиях на овариэктомированных животных (тест Corner-Allen) испытуемые нами стероидные соединения эффективно сохраняли беременность. Дальнейшие исследования указанных производных прегнанового ряда показали отсутствие у них анаболической, андрогенной и эстрогенной активности, что выгодно отличает их от дериватов нортестостерона (норэтистерон, линестренол, левоноргестрел и др.). Как известно, норстероиды (в силу возможных побочных эффектов) фирмами-разработчиками не рекомендуются для применения в акушерстве. Многочисленные исследования контрацептивной активности композиций этинилэстрадиола и новых синтетических производных прогестерона показали их высокую активность. Наши совместные исследования с ЭНЦ РАМН (В.М. Ржевников) установили в эксперименте на крысах высокую контрацептивную эффективность комбинаций производных прогестерона и эстрогена, из нового класса нитростероидов, превышающую активность современных контрацептивных препаратов (марвелон, фемоден, силест). Наши многочисленные исследования носят приоритетный характер и отмече-

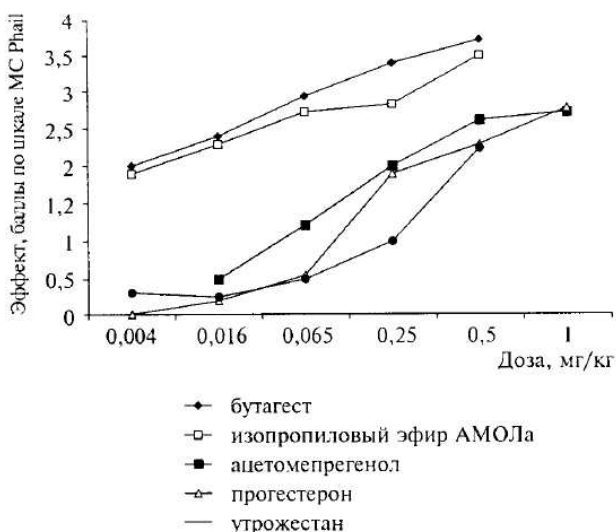


Рис. Гестагенная активность соединений в тесте Clauberg-McPhail

ны 35 авторскими свидетельствами и патентами РФ на изобретения, 3 медалями ВДНХ (ВВЦ).

На основании выполненных экспериментальных и клинико-лабораторных исследований в практику здравоохранения внедрены препараты контрацептивного и лечебного действия (ацетомепрегенол, эгестренол). Вместе с тем был разработан и утвержден Ветфармбиосоветом ветеринарный препарат контрасекс, угнетающий половое возбуждение у кошек и собак.

Выполнены доклинические испытания бутагеста, который президиумом Северо-Западного отделения РАМН признан одним из перспективных лекарственных средств. Дальнейшая разработка лекарственного препарата на основе бутагеста вошла в федеральную целевую программу «Безопасное материнство» по заказу МЗ РФ.

#### Литература

1. Айламазян Э.К., Потин В.В., Корхов В.В., Никанорова С.А. Применение эстроген-гестагенных препаратов с контрацептивной и лечебной целью // Матер. Первого Российского национального конгресса «Человек и лекарство». — М., 1992. — С. 547.
2. Айламазян Э.К., Потин В.В., Корхов В.В., Никанорова С.А. Контрацептивное и лечебное действие эстроген-гестагенных препаратов // Пед. Мед. Акад. — СПб., 1992. — С. 21–26.
3. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. — М.: ООО «МИА», 1998. — С. 547–561.
4. Иванов А.П. Влияние 17 $\alpha$ -ацетокси-3 $\beta$ -изопропилокси-6-метил-прегна-4,6-диен-20-он на репродуктивную систему в эксперименте. Дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2002. — 120 с.
5. Камерницкий А.В., Левина И.С., Никитина Г.В., Корхов В.В. Биологическая активность трансформированных стероидов. 25. Синтез и изучение прогестагенной активности 16 $\alpha$ -, 17 $\alpha$ -циклогексано-5 $\alpha$ -прегн-1-ен-3,20-диона. Хим. фарм. журнал. — 1990. — № 3. — С. 24–25.
6. Корхов В.В. Медицинские аспекты применения контрацептивных препаратов. — СПб.: Спец. Лит., 1996. — 171 с.
7. Корхов В.В. Контрацептивные средства: — Руководство для врачей. — СПб.: Спец. Лит., 2000. — 156 с.
8. Корхов В.В., Лесик Е.А., Петросян М.А. Фармакология новых синтетических производных прегнанового ряда // Психофармакология и биол. наркология. — 2002. — № 3–4. — С. 407–408.
9. Левина И.С., Камерницкий А.В. Прегна-D'-пентараны: Синтез, модификации, структура // Хим-фарм. журн. — 1990. — № 10. — С. 31–39.
10. Лесик Е.А. Новые синтетические и природные препараты, стимулирующие и угнетающие репродуктивную функцию в эксперименте. Дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1998. — 120 с.
11. Петросян М.А. Гестагенная, контрацептивная и abortивная активность новых синтетических препаратов. Дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 1998. — 140 с.
12. Пирзада О.Л. Экспериментальное исследование влияния мегестрола капроната на репродуктивную систему. Дис. ... канд. биол. наук. — СПб., 2003. — 122 с.
13. Тапильская Н.И. Невынашивание беременности: патогенез, клиника, фармакологическая коррекция. — СПб.: Изд. «ГРЕМ», 2002. — 96 с.
14. Тарасова М.А. Гормональная контрацепция у женщин старшего репродуктивного и пременопаузального возраста. Дис. ... док. мед. наук. — СПб., 2001. — 246 с.
15. Conneely O.M., Lydon J.P., De Mayo F., O'Malley B.W. Reproductive functions of the progesterone receptor. J. Soc. Gynecol. Investig., 2000, 7(1 Suppl). P. 25–32.

#### INVESTIGATION OF NEW GESTAGENIC PREPARATIONS FOR ADMINISTRATION IN OBSTETRICS AND GYNECOLOGY

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

■ **The summary:** The aim of our study was to investigate progestagenic and contraceptive activity of new synthetic compounds — analogues of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone in experiments.

It was showed, that new original steroid compounds has pronounced gestagenic effect and more active than such gestagens as utrogestan, duphaston, norgestrel and oth. According to the data the test substances in combination with estrogen induce high contraceptive activity.