

ми лечения. Повысить уровень знаний о заболевании, научить больных ориентироваться в своем состоянии по субъективным и объективным критериям, знать основы проведения заместительной терапии — задачи, которые должны быть решены при обучении больных гипотиреозом.

В целом осуществление рекомендованных мероприятий может служить надежной профилактикой развития гипотиреотической комы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М. И. Эндокринология. — М., 1998. — С. 321—325.

2. Банин В. Б., Котов С. В., Киселев А. М. // Вестн. практ. неврол. — 1998. — № 4. — С. 105—111.
3. Мельниченко Г. А., Серебрянский О. Ю. // Новый мед. журн. — 1996. — № 3—4. — С. 3—8.
4. Пфанненстиля П. Болезни щитовидной железы. Диагноз и терапия. — Берлин. 1991.
5. Ewins D. L., Rossor M. N. et al. // Clin. Endocrinol. — 1991. — Vol. 35. — P. 93—96.
6. Geul K. W., Van Sluisveld I. L. L., Grobbee D. E. et al. // Clin. Endocrinol. — 1993. — Vol. 39. — P. 275—280.

Поступила 31.10.2000

◆ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2002

УДК 615.256.51.038

Т. И. Иваненко, Г. Н. Плужникова, В. П. Федотов

ГОРМОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА НОВЫХ МОДИФИЦИРОВАННЫХ 11 α -ОКСИПРОИЗВОДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

Лаборатория биологических исследований гормональных соединений (зав. — проф. В. П. Федотов) ЭНЦ РАМН (дир. — акад. РАМН И. И. Дедов), Москва

Определяли антиэстрогенную активность у группы новых 11 α -окисленных эстрогенов. Было показано, что 11 α -формокси- и ацетоксипроизводные эстрогена и этинилэстрадиола, а также 11 α -нитроксид-17 β -ацетат этинилэстрадиола проявляли выраженные антиэстрогенные свойства, например антиактивность последнего составляла от 40 до 55% в зависимости от дозы. 11 α -оксипроизводные этих эстрогенов и 11 α -форматы эстрадиола не проявляли антиэстрогенности. Введение цитотоксической группировки в 3-е положение 11 α -формокси- и ацетоксипроизводных эстрогена и этинилэстрадиола усиливало их антиэстрогенную активность. Исследование этих соединений на моделях перевиваемых и индуцированных опухолей у мышей и крыс показало более выраженные противоопухолевые эффекты по сравнению с тамоксифеном. 11 α -формокси- и 11 α -ацетоксипроизводные эстрогена, эстрадиола и этинилэстрадиола без цитотоксической группировки оказались неактивными эстрогенами.

Antiestrogen activity in new 11 α -hydroxyderivative estrogens was evaluated. Estrone and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and acetoderivatives and 11 α -nitroxy-17 β -acetate ethynylestradiol showed pronounced antiestrogen activity; for example, the antiactivity of the latter agent was 40–55%, depending on its dose. These estrogens 11 α -hydroxyderivatives and estradiol 11 α -formate showed no antiestrogen activity. Insertion of the cytotoxic group into the 3rd position of estrone and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and acetoderivatives potentiated their antiestrogen activity. Study of these compounds on transplanted and induced tumors in mice and rats showed their higher antitumor effects in comparison with tamoxifen. Estrone, estradiol, and ethynylestradiol 11 α -formoxy- and 11 α -acetoderivatives without cytotoxic group were inactive estrogens.

Окисленные по кольцу С-эстрогены являются предметом интенсивного изучения. Так, введение β -метоксигруппы в 11-е положение молекулы резко усиливает их эстрогенное действие. Примером может служить 11 β -метокси-17-этинилэстрадиол (моксэстрол), превосходящий по эффекту все известные эстрогены и являющийся в отличие от природных эстрогенов орально активным [6]. Изменение конфигурации 11-метоксигруппы привело к появлению у 11 α -изомера свойств антиэстрогена [10]. Исследованные нами ранее 11 β -оксизамещенные эстрогены, в том числе и 9 α -окси-11 β -нитроксипроизводные [1–3], как и моксэстрол, проявляли эстрогенную активность при введении *per os* и не обладали антиэстрогенностью. Представляло интерес выяснить, как повлияет изменение конфигурации заместителей по 11-му положению молекулы эстрогенов на гормональную активность. Мы определяли наличие или отсутствие антиэстрогенных свойств у некоторых новых представителей 11 α -окси-, формокси-, ацетокси- и нитроксипроизводных эстрогена, эстрадиола и этинилэстрадиола. Целью исследования было также выяснить, как влияет на антиактивность введение в молекулу этих стероидов цитотоксической группировки (Cyt)-остатка бис (β -хлорэтил)-аминофенилуксусной кислоты. Это особенно важно, так как известно, что стероидные гормоноцитостатики занимают одно из первых мест среди противоопухолевых агентов при лечении гормонозависимых опухолей [4–5, 11].

Материалы и методы

Для тестирования были использованы следующие препараты: 11 α -оксиэстрон (I), 11 α -формоксиэстрон (II), 11 α -ацетоксиэстрон (III), 3-Сyt-11 α -ацетоксиэстрон (IV), 11 α -формоксиэстрадиол (V), 11 α -формокси-17 β -пропионат эстрадиола (VI), 3-Сyt-11 α -формокси-17 β -пропионат эстрадиола (VII), 11 α -окси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (VIII), 11 α -формоксиэтинилэстрадиол (IX), 11 α -формокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (X), 3-Сyt-11 α -формокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XI), 11 α -ацетокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XII), 3-Сyt-11 α -ацетокси-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XIII) и 11 α -нитроксид-17 β -ацетат этинилэстрадиола (XIV). Все эти препараты были предоставлены ведущим научным сотрудником лаборатории гормональных биорегуляторов ЭНЦ РАМН В. М. Ржевниковым.

Антиэстрогенную активность соединений I–XIV определяли, используя метод R. Edgren и D. Calhoun в модификации R. Dorfman и соавт. [7]. Неполовозрелым самкам мышей в течение 3 дней вводили подкожно спиртово-масляные растворы агониста эстрогенов (эстрогена или эстрадиола). В опытах использовали либо один эстроген, либо одновременно с различными дозами тестируемого препарата антагониста, который вводили *per os* или подкожно в другой участок тела. Животные контрольной группы получали растворитель. В опытах использовали 800 мышей, в каждой группе не менее 8–10 животных. На 4-й день мышшей декапитировали под легким эфирным наркозом и определяли массу матки с точностью до 0,1 мг. Полученные результаты обрабатывали статистически по методу Стьюдента. Антиэстро-

генный (ингибирующий) эффект (ИЭ) тестируемого вещества вычисляли по формуле [9]

$$\text{ИЭ (\%)} = \frac{B-C}{B-A} \cdot 100,$$

где A — масса матки животных контрольной группы; B — масса матки животных, получивших эстроген (агонист); C — масса матки животных, получивших агонист + тестируемое вещество (антагонист).

Эстрогенную активность определяли в 3-дневном утеротропном тесте на неполовозрелых самцах крыс способом, который описан ранее [1].

Результаты и их обсуждение

Данные исследования антиэстрогенной активности соединений I–XIV представлены в таблице. Показано, что 11α -оксипроизводные эстрогена (препарат I) и этинилэстрадиола (препарат VIII) не проявили антиэстрогенной активности, как и 11α -форматы эстрадиола (V и VI). В отличие от препаратов V, VI 11α -форматы эстрогена (II) и этинилэстрадиола (IX, X), а также 11α -ацетаты эстрогена (III) и этинилэстрадиола (XIII) показали выраженную дозозависимую антиэстрогенную активность. Особо следует отметить 11α -нитроксипроизводное этинилэстрадиола (XIV), проявившее в зависимости от дозы от 40 до 55,6% ингибирующей активности при введении *per os*.

Введение цитотоксической группировки в 3-е положение молекулы 11α -ацетоксистерона (IV) усиливало антиэстрогенные свойства по сравнению с его 11α -ацетоксипроизводным (III), так же как и у 11α -ацетоксидэтинилэстрадиола (XIII) по сравнению с его 11α -ацетоксизамещенным (XII). В ряду эстрадиола подобные изменения были выражены значительно слабее.

Следует отметить, что исследование в утеротропном тесте некоторых из представленных в таблице препаратов (I, V, VI, VIII, IX, XII) показало практически полное отсутствие у них эстрогенности (в пределах от 1 % до десятых и сотых его долей).

Антиэстрогенная активность 11α -оксипроизводных эстрогена ($\mathcal{E}_1$), эстрадиола ($\mathcal{E}_2$) и этинилэстрадиола

Агонист	Антагонист			
	№ препарата	Способ введения	Суммарные дозы, мкг/животное	ИЭ, %
Производные $\mathcal{E}_1$				
$\mathcal{E}_1$, 1,0	I	п/к	10–30–100	Не активен
$\mathcal{E}_1$, 1,0	II	п/к	5–50–500	8,4–15,5–20,1
$\mathcal{E}_1$, 1,0	III	п/к	10–50–250	9,1–17,5–20,2
$\mathcal{E}_1$, 1,0	IV	п/к	10–50–250	31,1–31,3–10,7
Производные $\mathcal{E}_2$				
$\mathcal{E}_2$, 0,3	V	п/к	6–30–60	Не активен
$\mathcal{E}_2$, 0,3	VI	п/к	6–30–60	" "
$\mathcal{E}_1$, 1,0	VII	п/к	5–20–100	8,8–0–7,6
Производные этинилэстрадиола				
$\mathcal{E}_2$, 0,1	VIII	п/к	10–30–100	Не активен
$\mathcal{E}_2$, 0,3	IX	<i>per os</i>	10–30–100–300	7,9–16,6–22,5–10,7
$\mathcal{E}_2$, 0,3	X	п/к	10–30–100	11,3–20,3–6,0
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XI	<i>per os</i>	5–20–100	8,5–1,7–17,8
$\mathcal{E}_2$, 0,3	XII	п/к	10–30–100	2,5–17,0–0
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XIII	п/к	100–250–400	13,1–16,5–27,0
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XIII	<i>per os</i>	3–30–150	6,9–17,7–26,8
$\mathcal{E}_1$, 1,0	XIV	<i>per os</i>	10–50–250	41,5–55,6–40,1

Примечание. п/к — подкожно.

Известно, что для лечения рака молочной железы и других гормонозависимых опухолей широко используются нестероидные антиэстрогены, такие как тамоксифен [8]. Некоторые из исследованных нами 11α -замещенных эстрогенов с цитотоксической группировкой в 3-м положении молекулы (IV, XI, XIII) прошли сравнительное с тамоксифеном исследование на перевиваемых опухолях у мышей и крыс в Онкологическом научном центре РАМН [4–5, 11]. Изучение противоопухолевого действия этих препаратов на карциноме легкого LLC показало более выраженный и длительный терапевтический эффект по сравнению с тамоксифеном. При испытании на ДМБА-индуцируемых опухолях молочной железы также выявлен пролонгированный противоопухолевый эффект этих соединений. Через 1 мес после окончания введения препараты вызвали регрессию опухолей более чем на 50% у 75% животных, тогда как эффект тамоксифена к этому сроку полностью исчезал [4–5, 11]. Таким образом, можно сделать заключение о том, что выявление новых 11α -окисленных эстрогенов с антиэстрогенной активностью может служить предпосылкой для дальнейшей разработки противоопухолевых препаратов. Не исключено, что введение цитотоксической группировки в 3-е положение молекулы соединения XIV может еще более усилить его антиэстрогенную активность.

Выводы

1. Исследование гормональных свойств 11α -модифицированных эстрогенов показало, что 11α -формоксид- и ацетоксипроизводные эстрогена и этинилэстрадиола, а также 11α -нитроксидэтинилэстрадиол проявили выраженные антиэстрогенные свойства в отличие от 11α -оксипроизводных этих эстрогенов. 11α -форматы эстрадиола оказались неактивными антиэстрогенами.

2. Введение в 3-е положение молекулы 11α -формоксид- и ацетоксипроизводных эстрогена и этинилэстрадиола цитотоксической группировки — остатка бис (β-хлорэтил)-аминофенилуксусной кислоты — усиливало их антиэстрогенную активность.

3. Совместные с Онкологическим научным центром РАМН исследования препаратов, содержащих цитотоксическую группировку в 3-м положении молекулы, на моделях перевиваемых и индуцированных опухолей у мышей и крыс показали более выраженный и пролонгированный противоопухолевый эффект этих соединений по сравнению с известным антиопухолевым агентом тамоксифеном.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иваненко Т. И., Пивницкий К. К., Федотов В. П. // Пробл. эндокринол. — 1979. — Т. 25, № 6. — С. 62–68.
2. Иваненко Т. И., Покровская Е. В., Ржезников В. М., Федотов В. П. // Эксперим. и клин. фармакол. — 1994. — Т. 57, № 4. — С. 36–39.
3. Иваненко Т. И., Федотов В. П., Ржезников В. М. // Там же. — 1996. — Т. 59, № 4. — С. 34–37.
4. Смирнова З. С., Осетрова И. П., Ржезников В. М., Федотов В. П. и др. // Тезисы докл. II Всероссийского национального конгресса "Человек и лекарство". — М., 1995. — С. 204.
5. Смирнова З. С., Осетрова И. П., Ржезников В. М. и др. // Тезисы докл. III Всероссийского съезда эндокринологов. — М., 1996. — С. 23–24.
6. Azadian-Boulanger G., Bertin D. // Chim. Ther. — 1973. — Vol. 8. — P. 451–454.
7. Dorfman R. I., Kinkl F. A., Ringold H. J. // Endocrinology. — 1961. — Vol. 68, N 1. — P. 17–19.
8. Jordan V. S., Dowse L. J. // J. Endocrinol. — 1976. — Vol. 68. — P. 297.
9. McKinney J. R., Braselton J. P. // Steroids. — 1970. — Vol. 15. — P. 405–412.
10. Ojasoo T., Raunaud J. P. // Cancer Res. — 1978. — Vol. 38. — P. 86–98.
11. Smirnova Z. S., Osetrova I. P., Rzhiznikov V. M. // 8-th NCI FORTS Symposium on New Drugs in Cancer Therapy. — Amsterdam, 1994. — P. 119 (Abst.).