

23. Hurley D. L., Tiegs R. D., Wahner H. W., Heath H. III // New Engl. J. Med.—1987.— Vol. 317.— P. 537—541.
24. Jackson J. A., Kleerekoper M. // Medicine (Baltimore).—1990.— Vol. 69.— P. 137—152.
25. Klibanski A., Greenspan S. L. // New Engl. J. Med.—1986.— Vol. 315.— P. 542—546.
26. Komm B. S., Terpening C. M., Benz D. J. // Science.—1988.— Vol. 241.— P. 81—84.
27. Lefy J. R., Murry E., Manolagas S. // Endocrinology.—1986.— Vol. 119.— P. 1786—1792.
28. Lindsay R. // Clin. Obstet. Gynec.—1987.— Vol. 30.— P. 847—859.
29. Lindsay R. // Schweiz. med. Wschr.—1989.— Bd 119.— S. 1806—1810.
30. McNair P. // Dan. med. Bull.—1988.— Vol. 35.— P. 109—121.
31. McSheehy P. M. J., Chambers T. J. // Endocrinology.—1986.— Vol. 119.— P. 1654—1659.
32. Martin T. J., Kong Wah Ng, Suda T. // Endocr. Metab.—1989.— Vol. 18.— P. 833—858.
33. Mazzuoli G. F., Passeri M., Gennari C. et al. // Calcif. Tiss. int.—1986.— Vol. 38.— P. 3—8.
34. Mazzuoli G. F., D'erasmo D., Minisola S. et al. // Clin. Rheum.—1988.— Vol. 8.— Suppl. 2.— P. 22—29.
35. Milhaud G. // J. med. nucl. Biophys.—1988.— Vol. 12.— P. 71—72.
36. Mosekilde L., Eriksen E. F., Charles P. // Endocr. Metab. Clin. N. Amer.—1990.— Vol. 19.— P. 35.
37. National Institutes of Health: Consensus Conference. Osteoporosis // J. A. M. A.—1984.— Vol. 252.— P. 799—802.
38. Nicholson G. C., Moseley J. M., Sexton P. M. et al. // J. clin. Invest.—1986.— Vol. 78.— P. 355—360.
39. Nicholson G. C., Livesey S. A., Moseley J. M., Martin T. J. // J. Cell Biochem.—1986.— Vol. 31.— P. 229—236.
40. Nijweide P. J., Burger E. H., Feyen J. H. M. // Physiol. Rev.—1986.— Vol. 66.— P. 855—886.
41. Nordin B. E. Ch., Morris H. A. // Nutr. Rev.—1989.— Vol. 47.— P. 65—72.
42. Parfitt A. M. // Clin. Obstet. Gynec.—1987.— Vol. 30.— P. 789—811.
43. Parfitt A. M. // Amer. J. Med.—1987.— Vol. 82, Suppl. 1B.— P. 68—72.
44. Paul T. L., Kerrigan J., Kelly A. M. et al. // J. A. M. A.—1988.— Vol. 259.— P. 3137—3141.
45. Pocock N. A., Eisman J. A., Dunstan C. R. et al. // Ann. intern. Med.—1987.— Vol. 107.— P. 319—323.
46. Reginster J. J., Deroisy R., Denis D. et al. // Acta belg. med. phys.—1989.— Vol. 12.— P. 41—46.
47. Rodan G. A., Martin T. J. // Calcif. Tiss. int.—1981.— Vol. 33.— P. 349—351.
48. Schmitz O., Christensen C. K., Christensen S. E., Emmertsen K. // Horm. Metab. Res.—1984.— Vol. 16.— P. 100—101.
49. Silverberg S. J., Lindsay R. // Med. Clin. N. Amer.—1987.— Vol. 71.— P. 41—57.
50. Smith R. // Thorax.—1990.— Vol. 45.— P. 573—578.
51. Stevenson J. C. // Bailliere's Clin. Endocr. Metab.—1988.— Vol. 2.— P. 87—101.
52. Suda T., Testa N. G., Allen T. D. // Calcif. Tiss. int.—1983.— Vol. 35.— P. 82—86.
53. Teitelbaum A. P., Silve C. M., Nyiredy K. O., Arnaud C. D. // Endocrinology.—1986.— Vol. 118.— P. 595—602.
54. Tiegs R. D., Body J. J., Barta J. M., Heath H. III // J. Bone Mineral Res.—1986.— Vol. 1.— P. 339—349.
55. Tremolieres F., Pouilles J. M., Louvet J. P., Ribot C. // Clin. Rheum.—1989.— Vol. 8.— Suppl. 2.— P. 116—118.
56. Vaananen H. K., Hentunen T., Lakkakorpi P. et al. // Ann. Chir. Gynaec.—1988.— Vol. 77.— P. 193—196.
57. Weber G., Beccaria L., deAngelis M. et al. // Bone and Mineral Res.—1990.— Vol. 8.— P. 20—23.

Поступила 10.11.92

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 1994

УДК 615.357:577.175.635.042.2(048.8)

П. В. Сергеев, Е. Н. Карева, Н. Ю. Ткачева, М. М. Высоцкий

АНТИПРОГЕСТИНЫ

Российский государственный медицинский университет им. Н. И. Пирогова

Антипрогестины — стероидные соединения, обладающие высокой способностью связываться с клеточными рецепторами прогестерона и предотвращающие, таким образом, их связывание с эндогенным стероидным гормоном.

Первые достижения в изыскании антагонистов прогестерона были получены в лабораториях известных фирм Roussel-Uclaf и Schering AG, где были синтезированы сотни производных 11 β -арилстероида, из которых наибольшую распространенность получили: мифепристон (RU 38 486), лилопристон (ZK 98 734), онапристон (ZK 98 299).

В настоящее время антипрогестины применяются в качестве ингибиторов имплантации, контрацептивных средств, препаратов, применяемых при болезни Иценко—Кушинга.

В большинстве случаев антипрогестины вводятся женщинам в активном репродуктивном возрасте.

Экспериментальные исследования

Мифепристон оказывает достаточно быстрое действие на многие показатели функционирования репродуктивных органов [8, 26, 37]. Через 3—4 дня введения мифепристона значительно увеличивается масса яичников крыс, что происходит в результате накопления большого количества желтых тел; RU 486 полностью разобщает процессы овуляции и лютеолиза. Гистологически вновь образовавшиеся желтые тела имеют отклонения в развитии, а именно, наблюдаются полости, бляшки, разрывы желтой ткани, образование пузырных фолликулов [2, 31, 44]. Функции желтых тел нарушены — они синтезируют, в основном, не прогестерон, а его физиологически неактивный метаболит 20 α -дигидропрогестерон [43]. В яичниках крысы могут наблюдаться фолликулярные цисты, которые иногда достигают экстремально больших размеров (2 мм и более) [44].

После 2—4-недельного приема антипрогестина наблюдают обширные железистые разрастания в молочной железе,

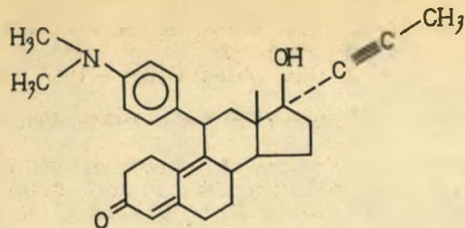
развитие альвеол и пролиферация слизистой; обнаруживается большое количество цист до 3 мм в диаметре [21]. Предполагается, что эти эффекты связаны с нарушением прогестеронзависимой секреции пролактина [40].

RU 486 повышает концентрацию прогестерона в крови (дозозависимый эффект) [23]. Концентрация 17 β -эстрадиола в плазме крови при этом варьирует в довольно широких пределах, достигая высоких величин в стадию образования большого количества желтых тел [26].

Одним из ответов на длительное введение мифепристона является корнизфикация слизистой влагалища крысы, что связано с индукцией митозов базального слоя эпителия влагалища, пролиферацией и гиперплазией верхнего эпителиального слоя и последующей массовой инвазией эпителия лейкоцитами, вызванной увеличением концентрации прогестерона в плазме крови [44].

Введение RU 486 на стадии ранней беременности ведет к предотвращению имплантации плодного яйца, а в более позднюю стадию вызывает аборт [1], стимулируя сократительную активность миометрия [7]. Сокращения матки, вызванные мифепристоном, характеризуются высокой частотой, амплитудой и короткой продолжительностью [24, 27]. Стимулирующее действие RU 486 на сократительную работу матки пытаются объяснить активацией синтеза протеинов межклеточного контакта [25].

Взаимодействие антипрогестинов с рецепторами прогестерона ^3H -RU 486-17 β -гидрокси-11 β -(4-диметиламинофенил)-17 α -(1-пропинил)эстра-4,9-диен-3-он (см. рисунок) связывается обеими субъединицами рецептора прогестерона в ядре клетки с высокой аффинностью ($K_d \sim 2$ нМ, 0—4 °C). В интактных клетках (в концентрации 6—8 нМ) 95 % RU 486 находится в связи с ядерным компартментом. В отличие от комплекса с природным прогестеном, ядерный комплекс антигормон — рецептор практически не метаболизирует, вследствие чего наблюдается хро-



ническое (3—6 дней) подавление пополнения рецепторов прогестерона [30].

Взаимодействие антигормон-рецепторного комплекса с хроматином отличается схожей [34] или более высокой аффинностью [3], чем подобное взаимодействие гормон-рецепторного комплекса.

Анализ физико-химических свойств антигормон-рецепторного комплекса [34] выявил его большую электрофоретическую подвижность по сравнению с прогестерон-рецепторным комплексом.

Влияние антипрогестинов на синтетическую функцию клеток мишеней прогестерона

Для изучения молекулярных механизмов действия гестагенов и антигестагенов используют линию клеток опухоли молочной железы человека T47D_{co}, которая не имеет рецепторов для эстрадиола (соответственно резистентна к действию эстрогенов и антиэстрогенов) и богата рецепторами прогестерона [30]. Синтез и экспрессия рецепторов прогестерона в этой клеточной линии не зависят от эстрогенов, что позволяет анализировать действие антипрогестинов в безэстрогенных условиях. Прогестерон в физиологических концентрациях ингибирует пролиферацию T47D_{co} клеток и увеличивает число рецепторов инсулина на поверхности клеток [30]. RU 486 подавляет прогестининдуцированный синтез и экспрессию рецепторов инсулина, в то же время он ингибирует рост клеточной культуры.

Интересно влияние RU 486 на синтез прогестеронзависимой мРНК-синтазы жирных кислот [14], которая в клетках опухоли молочной железы человека регулируется прогестероном на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. RU 486 подавляет транскрипцию мРНК-синтазы жирных кислот, но, аналогично прогестинам, стабилизирует саму РНК-FAS [14].

Одним из прогестерониндуцированных белков в клетках эндометрия является рецептор простагландина E₂, который необходим для процесса имплантации [3]. RU 486 (7,5 мг/кг) ингибирует синтез рецепторов простагландина E₂ в эндометрии овариэктомированных крыс.

Антиэстрогенный эффект антипрогестинов

Имеются доказательства модифицирующего действия антипрогестинов на эстрогениндуцированные изменения в эндометрии и миометрии. При этом антигестаген не связывается с рецептором эстрадиола [15].

К. Chwalisz и соавт. вводили онапристон (ZK 98 299) овариэктомированным кроликам, получавшим эстрадиол (3 мг/животное в сутки). Под действием онапристона интенсивность роста матки не изменилась. Однако анализ морфометрических показателей позволил выявить значительное дозозависимое ингибирование эстрогениндуцированного образования желез и дегенеративные изменения железистых клеток в эндометрии. С другой стороны, проявились признаки активации эндометриальной стромы (пролиферация, васкуляризация, эдема) [15].

Примечательно, что те же авторы [15] выявили дозозависимое увеличение концентрации цитозольных рецепторов эстрадиола в матке, а также ядерных рецепторов эстрадиола и мРНК-рецепторов эстрадиола после введения овариэктомированным кроликам онапристона. Увеличение количества рецепторов эстрадиола происходит преимущественно в миометрии и поверхностном эпителии. Добавление прогестерона инвертирует все эффекты действия онапристона на эстрогенную индукцию. Следовательно, онапристон влияет на эффекты эстрадиола через рецепторы прогестерона в отсутствие прогестерона [15].

Антиглюкокортикоидный эффект антипрогестагенов

Все антигестагены в большей или меньшей мере обладают антиглюкокортикоидной активностью [4, 35]. Для про-

явления антиглюкокортикоидной активности необходимы значительно большие дозы RU 486, чем для проявления его антипрогестинового действия. При этом аффинность RU 486 к глюकोкортикоидным рецепторам в опытах *in vitro* в 3 раза выше, чем у дексаметазона [26].

Антиглюкокортикоидный компонент в действии мифепристона имеет не только метаболические последствия, но и проявляется на фазах циркадного ритма секреции кортизола [22].

Клинические исследования

Начало применения антипрогестинов в клинике следует отнести, видимо, к 1982 г., когда исследователи фирмы Roussel-Uclaf (Париж) и швейцарские клиницисты сообщили об успешном использовании RU 486 у беременных [4, 28]. RU 486 выгодно отличается от ранее предложенных анордрина и ORF 9371 минимальной гестагенной и глюкокортикоидной активностью [11, 32].

К настоящему времени накоплен некоторый опыт применения мифепристона как препарата, регулирующего фертильность. Предложен термин «контрагестив», т. е. препарат, эффективный в прерывании беременности, по аналогии с контрацептивами, нарушающими зачатие (контрацепцию) [6, 10].

Эффективность монотерапии мифепристоном зависит от срока беременности. При длительности аменорей 7—8 нед частота неудачных случаев лечения составляет 30—40 %, а при длительности аменорей 5 нед — 7 % [4, 5]. Считают, что надежным параметром оценки эффективности препарата может быть уровень хорионального гонадотропина [39].

К антигестагенным средствам следует отнести также препараты, блокирующие конверсию прегненолона в прогестерон и конкурирующие с прегненолоном за рецепторы. Например, эпостан, который блокирует синтез прогестерона в любом сроке беременности. Назначение препарата пациенткам с аменореей от 5 до 8 нед по 800 мг в день в течение 7 дней прерывает беременность у 84 %. Анализ результатов исследования в зависимости от числа предыдущих беременностей позволил выявить, что у первобеременных положительный результат был получен в 90 % случаев, а у повторно беременных — лишь в 76 %; у 2 пациенток лечение осложнилось кровотечением. Переносимость препарата у всех пациенток была хорошей [17].

Однократный прием RU 486 в дозе 50—800 мг на 6—8-день фазы секреции вызывает у женщин кровяные выделения в течение 36—72 ч [38, 39]. Кровотечение начинается независимо от высокого уровня эстрадиола и прогестерона в плазме крови [41]. Назначение мифепристона (RU 486) на фоне искусственно удлиненной введением хорионального гонадотропина фазы секреции также вызывало появление кровяных выделений [18, 19].

Время полураспада мифепристона составляет 24 ч; однократное назначение 200 мг позволяет обеспечить уровень препарата в плазме в пределах 1 мг/мл. Следовательно, эффективного использования препарата можно достигнуть, применяя его не более 1 раза в сутки [29].

В 1973 г. Л. Csaro и соавт. [20] выдвинули предположение, согласно которому тонус миометрия во время беременности обеспечивается балансом между супрессором прогестероном и стимулятором простагландином. Основываясь на этом постулате, полагают, что у пациентов, резистентных к лечению мифепристоном, возможна неадекватная продукция простагландинов или сниженная чувствительность матки к их влиянию [41]. Концепция Л. Csaro явилась основанием для сочетанной терапии мифепристоном и простагландинами с целью прерывания беременности малых сроков [12, 42].

Введение простагландинов подкожно или во влагалищных суппозиториях в течение 30—48 ч после того, как пациентка получила 600 мг RU 486, привело к прерыванию беременности у 95 % (из 5000). У 1500 пациенток, получивших одновременно только 600 мг RU 486, частота полного аборта составила около 80 % [9, 16]. Одновременное применение RU 486 и простагландинов позволяет существенно снизить дозу последних и, следовательно, избежать таких побочных явлений, как тошнота, рвота, диарея [11].

Прерывание беременности малых сроков при использовании простагландинов совместно с мифепристоном по эффективности можно сравнить с методом вакуум-аспирации [13].

На основании предположения, что подъем уровня прогестерона необходим для овуляции, RU 486 назначали с целью

подавления фолликулогенеза. Получив данные о низких концентрациях эстрадиола в течение менструального цикла при применении препарата, авторы сделали вывод о возможности использования RU 486 в качестве контрацептива, свободного от эстрогенов [33].

Весьма перспективным путем использования антипрогестинов может стать посткоитальная контрацепция. Например, в случае экспульсии внутриматочных контрацептивов или нарушения правил приема оральных контрацептивов [41].

По имеющимся данным, назначение RU 486 в дозе 5–20 мг/кг вызывает улучшение состояния больных с синдромом Иценко—Кушинга, что обусловлено антиглюкокортикоидной активностью препарата. Следует указать, что используемые в лечении гиперкортицизма дозы RU 486 значительно выше требуемых для проявления антипрогестативного действия [36].

Заключение

Синтетически получены вещества с антипрогестиновой активностью, относящиеся к группе 11 β -арил-стероидов. Среди них следует отметить мифепростон (RU 38486), лилопристон (ZK 98734), онапристон (ZK 98299) и другие.

Экспериментально показано, что антипрогестины блокируют действие эндогенного прогестерона, изменяя функции репродуктивных органов: в яичниках наблюдается разобщение процессов овуляции и лютеолиза [31], в матке — нарушение имплантации плодного яйца. В клетках-мишенях антигестагены образуют антигормон-рецепторный комплекс, который отличается более высокой аффинностью к хроматину, чем гормон-рецепторный комплекс, что приводит к изменению биосинтеза белков в клетке-мишени. Для антипрогестинов характерны антиэстрогенный и антиглюкокортикоидный эффекты.

В клинике антипрогестины, в первую очередь RU 486, применяются для прерывания беременности (следует считать целесообразным их введение в комбинации с простагландинами), в качестве посткоитальных контрацептивов и для лечения гиперкортицизма.

Несомненный успех использования в клинике и недостаток информации о механизмах действия антигормонов требуют дальнейших исследований их взаимодействия с клетками-мишенями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali El. A., Bonoris E., Cynober E., Germain G. // *Europ. J. Pharmacol.*— 1990.— Vol. 186, N 2—3.— P. 231—238.
2. Asch R. H., Rojas F. // *J. Steroid Biochem.*— 1987.— Vol. 22.— P. 227—234.
3. Bagchi M. K., Tsai S. G., O'Malley B. W. // *Nature.*— 1990.— Vol. 345.— P. 547—550.
4. Baulieu E. E. // *Contraception.*— 1987.— Vol. 36.— Suppl.— P. 1—5.
5. Baulieu E. E. // *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*— 1988.— Vol. 161, N 28.— P. 125—128.
6. Baulieu E. E. // *Kidney intern.*— 1988.— Vol. 34.— Suppl. 26.— P. S2—S7.
7. Baulieu E. E., Segal S. J. The Anti-Progestin RU 486 and Human Fertility Control.— New York, 1985.— P. 171.
8. Baulieu E. E., Ulmann A. // *Hum. Reprod.*— 1986.— Vol. 1.— P. 107—110.
9. Baulieu E. E., Ulmann A. A., Philibert L. D. // *Symposium on Fertility Regulation Today and Tomorrow. Serono Symposia* / Eds E. Dicfalussy, M. Bygdeman.— New York, 1987.— P. 55.
10. Baulieu E. E., Ulmann A. A., Dubois C. et al. // *International Congress of Endocrinology, 8-th.*— Kyoto, 1988.— P. 24.
11. Bygdeman M., Swahn M. // *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*— 1988.— Vol. 161, N 28.— P. 128—129.

12. Bygdeman M., Van Look P. F. A. // *Int. J. Gynec. Obstet.*— 1989.— Vol. 29, N 1.— P. 5—12.
13. Cameron J. T., Baird D. T. // *Brit. J. Obstet. Gynaec.*— 1988.— Vol. 35, N 3.— P. 271—276.
14. Cholbos D., Chamben M., Ailhaud G., Roceford H. // *J. biol. Chem.*— 1987.— Vol. 262.— P. 9923—9926.
15. Chwalisz K., Hegele-Hartmy C., Fritzemeier K. H. et al. // *Endocrinology.*— 1991.— Vol. 129, N 1.— P. 312—322.
16. Couzinet B., Strot Z., Silvestre L., Saison G. // *Fertil. and Steril.*— 1990.— Vol. 54, N 6.— P. 1039—1044.
17. Crooij M. S. // *Europ. J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol.*— 1988.— Vol. 28.— P. 129—132.
18. Croxatto H. B., Spitz J. M., Salvatierra A. M., Bardin C. W. // *The Antiprogestin Steroid RU 486 and Human Fertility Control* / Eds E. E. Baulieu, S. Segal.— New York, 1985.— P. 263.
19. Croxatto H. B., Salvatierra A. M., Croxatto H. D., Spitz J. M. // *Clin. Endocr.*— 1989.— Vol. 31.— P. 15—23.
20. Csapo L., Peskin E., Pulkkinen M. et al. // *Prostaglandins.*— 1973.— Vol. 4.— P. 421—429.
21. Ferin M., Tempone A., Zimmering P. E., Vande W. R. // *Endocrinology.*— 1988.— Vol. 122, N 4.— P. 2070—2076.
22. Gaillard R. G., Riondel A., Muller A. et al. // *Proc. nat. Acad. Sci. USA.*— 1984.— Vol. 81.— P. 3879.
23. Garai J., Vertes M., Kovacs S. // *J. Recept. Res.*— 1990.— Vol. 10, N 3.— P. 169—189.
24. Garfield R. E., Baulieu E. E. // *Endocrinology.*— 1987.— Vol. 121, N 2.— P. 207—221.
25. Garfield R. E., Gase J. M., Baulieu E. E. // *Amer. J. Obstet. Gynec.*— 1987.— Vol. 157, N 5.— P. 1281—1285.
26. Garzo V., Lui J., Ulmann A. et al. // *J. clin. Endocr.*— 1988.— Vol. 66, N 3.— P. 508—517.
27. Haluska G. J., Frank Z. S., Michael J. C., Miles J. N. // *Amer. J. Obstet. Gynec.*— 1987.— Vol. 157, N 6.— P. 1487—1495.
28. Herrmann W., Wyss A., Riondel A. et al. // *C. R. Acad. Sci. (Paris).*— 1982.— Vol. 294.— P. 933.
29. Heikinheimo O., Tevilin M., Shoupe D. et al. // *Contraception.*— 1986.— Vol. 31.— P. 933.
30. Horwitz K. B. // *Endocrinology.*— 1985.— Vol. 116, N 6.— P. 2236—2245.
31. Kovacs L., Sas M., Resch B. A. et al. // *Contraception.*— 1984.— Vol. 29.— P. 399—410.
32. Li T., Dockery P., Thomas P. et al. // *Fertil. and Steril.*— 1988.— Vol. 50, N 6.— P. 732—742.
33. Luukkainen T., Heikinheimo O., Haukkamas M., Lahteenmaki P. // *Ibid*— 1988.— Vol. 48, N 6.— P. 961—963.
34. Meyer M. E. // *EMBO J.*— 1990.— Vol. 9, N 12.— P. 3923—3932.
35. Neef G., Beier S., Elger W. et al. // *Steroids.*— 1984.— Vol. 44.— P. 349.
36. Nieman L. K., Chrousos G. P., Kellner C. et al. // *J. clin. Endocr.*— 1985.— Vol. 61.— P. 536.
37. Shortle B., Dyrenfurth I., Ferin M. // *Ibid.*— Vol. 60.— P. 731—736.
38. Shoupe D., Mishell D., Brenner P., Spitz J. // *Contraception.*— 1986.— Vol. 33.— P. 455.
39. Shoupe D., Mishell D. R. Jr., Lahteenmaki P. et al. // *Amer. J. Obstet. Gynec.*— 1987.— Vol. 157.— P. 1415.
40. Snowden E. U., Chan-Dawood F. S., Dawood M. Y. // *J. clin. Endocr.*— 1984.— Vol. 59.— P. 298—302.
41. Spitz J. M., Bardin C. W. // *Clin. Obstet. Gynec.*— 1989.— Vol. 32, N 2.— P. 403—413.
42. Swahn M., Bygdeman M. // *Brit. J. Obstet. Gynaec.*— 1988.— Vol. 95.— P. 126—134.
43. Van der Schoot P., Uilenbroek J. T. J. // *J. Endocr.*— 1983.— Vol. 97, N 3.— P. 83—89.
44. Van der Schoot P., Bakker G. H., Klijn J. G. // *Endocrinology.*— 1987.— Vol. 121, N 4.— P. 1375—1382.

Поступила 01.09.92