



УДК 577.127.2:577.175.6:611.66:618.63

Цикл работ авторов, представленных в обзоре, удостоен премии имени академика М.М. Шемякина Российской академии наук за 2004 г.

## ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНЫ – ПРОГЕСТИНЫ И АНТИПРОГЕСТИНЫ II. ПУТИ И МЕХАНИЗМЫ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ СТЕРЕОИДНЫМИ ГОРМОНАМИ ОТДЕЛЬНЫХ БИОЛОГИЧЕСКИХ ФУНКЦИЙ

© 2005 г. А. В. Камерницкий<sup>#</sup>, И. С. Левина

Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН,  
119991, Москва, Ленинский просп., 47

Поступила в редакцию 12.03.2004 г. Принята к печати 20.09.2004 г.

В обзоре изложены результаты исследования путей выполнения отдельных функций в организме биологически мультифункциональными стероидными гормонами. Исследование выполнено на базе созданного авторами системного набора аналогов прогестерона (часть I обзора), впервые открывшего возможность использования соединений этого типа для изучения путей и механизмов реализации отдельных биологических функций природного гормона. Описано взаимодействие прегна-D'-пентаранов с классическим рецептором прогестерона, их независимое действие на миометрий, влияние на овогенез и некоторые другие неклассические эффекты. Предложена схема путей реализации известных ранее, обнаруженных и предполагаемых авторами биологических функций, выполняемых в организме прогестероном и его ближайшим метаболитом – дигидропрогестероном в процессе беременности.

*Ключевые слова:* прогестерон, дигидропрогестерон, пентаран; эндометрий, миометрий; рецептор, конформация, биологическая функция; гипертрофия; беременность; прогестины, антипрогестины.

### СОДЕРЖАНИЕ

1. Взаимодействие прегна-D'-пентаранов с классическим рецептором прогестерона (РП) и передача гормонального сигнала на ДНК.

2. Действие прегна-D'-пентаранов на миометрий, не связанное с классическим рецептором прогестерона.

3. Новый эффект дигидропентаранов – деструкция эпителия матки.

4. Негеномное действие дигидропентаранов – деблокирование мембранного рецептора окситоцина.

5. Влияние прегна-D'-пентаранов на овогенез.  
Заключение

Создание системного набора аналогов прогестерона (I) – прегна-D'-пентаранов (II)–(V) и обнаружение среди членов этого ряда соединений с избирательным биологическим действием подтвер-

дило правильность подхода, избранного авторами для изучения возможностей разделения биологических функций у мультифункциональных стероидных гормонов [1]. Одновременно были получены инструменты исследования путей осуществления нативным гормоном (I) различных биологических функций. Были предприняты попытки обнаружить его новые, ранее не выявлявшиеся регуляторные возможности, а также вероятность существования других цитоплазматических рецепторов прогестерона (РП), кроме уже известного классического РП.

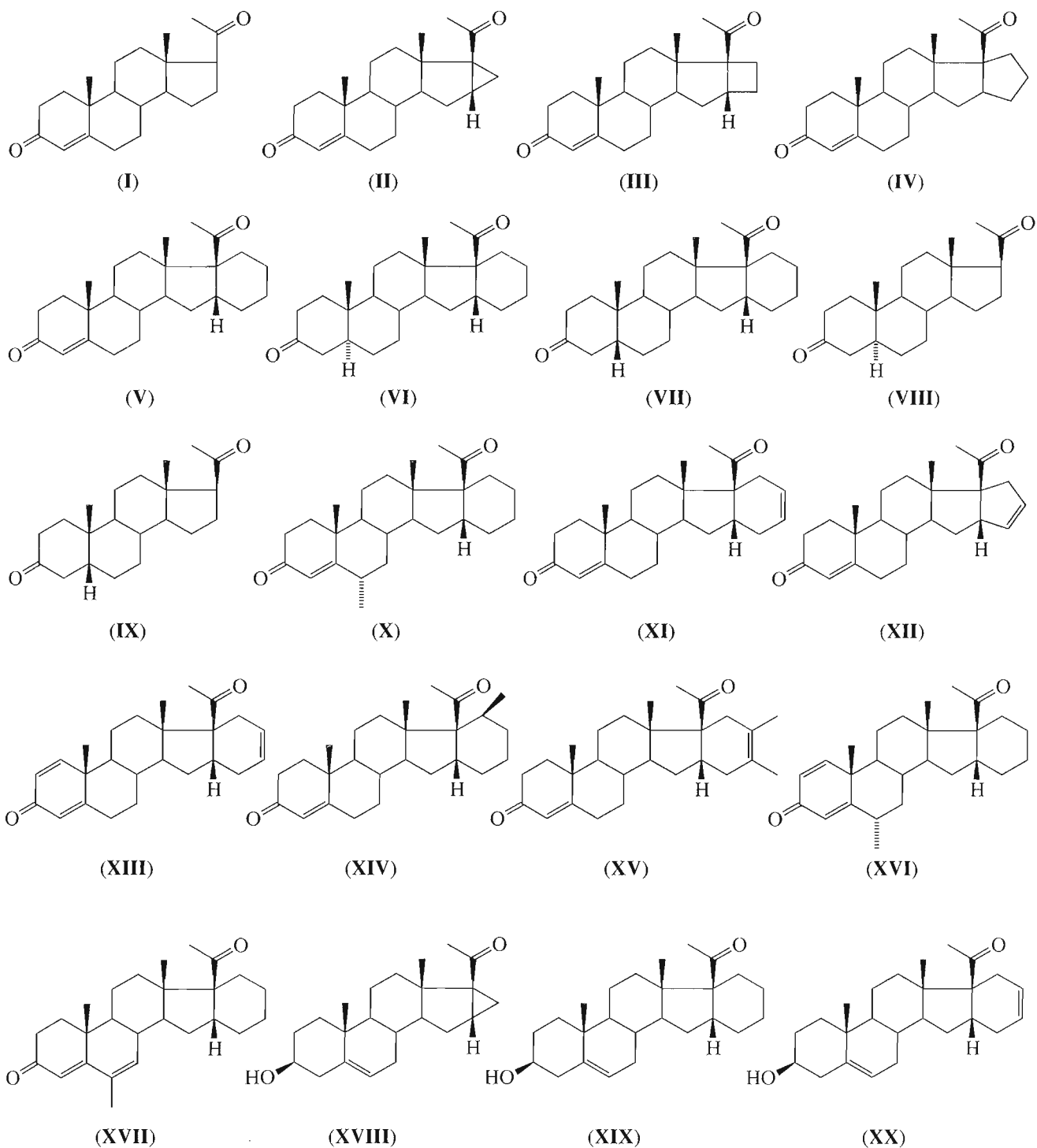
### 1. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ПРЕГНА-D'- ПЕНТАРАНОВ С КЛАССИЧЕСКИМ РЕЦЕПТОРОМ ПРОГЕСТЕРОНА (РП) И ПЕРЕДАЧА ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА НА ДНК

Известно, что регуляторная деятельность стероидных гормонов осуществляется путем их специфического связывания с белковыми рецепторами и образованием с ними обратимых комплексов [2, 3]. Комплекс, образующийся с подвижным цитозольным (ядерным) рецептором, транслоцируется в ядро, где, в свою очередь, вступает во взаимодействие с элементом ДНК, вызывая экс-

Часть I обзора см. [1].

Сокращения: РП – рецептор прогестерона; ОКА – относительная конкурентная активность; ОС – относительное сродство.

<sup>#</sup> Автор для переписки (тел.: (095) 137-73-31; факс (095) 135-53-28; эл. почта: kamer@ioc.ac.ru).



прессию определенного гена. До недавнего времени считалось, что популяция рецепторов одного и того же стероидного гормона гомогенна во всем организме [2]. При этом, однако, предложенный механизм, достаточно четко описывающий процесс гормональной регуляции единичной биологической функции, встречает затруднения при объяснении свойственной стероидным гормонам мультифункциональности. Предлагаемая

для снятия указанного затруднения возможность взаимодействия гормон-рецепторного комплекса с несколькими участками ДНК (пострецепторный каскад действия) не находит пока экспериментального подтверждения. Более обоснованными представляются предположения, в ряде случаев подтвержденные экспериментально, связанные с возможной гетерогенностью популяции плазматических рецепторов одного и того же стероидно-

**Таблица 1.** Адсорбция [<sup>3</sup>H]стероидов стеклом

[ <sup>3</sup> H]Стероид	Доля радиоактивности в растворе, %		
	стекло *	стекло **	кварц ***
Прогестерон (I)	67.4 ± 10.6	86.6 ± 2.7	89.6 ± 2.7
16α,17α-Циклопропанопрогестерон (II)	56.2 ± 4.7	81.7 ± 0.5	–
16α,17α-Циклогексанопрогестерон (V)	32.4 ± 2.1	70.1 ± 0.9	–
16α,17α-Циклогекс-3'-енопрогестерон (XI)	43.7 ± 4.9	74.1 ± 2.4	86.5 ± 1.1

Растворители: \* вода, \*\* буфер с 30% глицерина, \*\*\* буфер с 30% глицерина, BSA.

**Таблица 2.** Кинетические параметры взаимодействия [<sup>3</sup>H]стероидов с рецептором прогестерона крысы

Стероид	K <sub>d</sub> , нМ	k <sub>-1</sub> , с <sup>-1</sup> × 10 <sup>4</sup>	k <sub>-1</sub> ', с <sup>-1</sup> × 10 <sup>4</sup>	R*
Прогестерон (I)	9.7 ± 2.1	6.7	4.9	0.22
16α,17α-Циклопропанопрогестерон (II)	15.1 ± 4.1	4.7	3.4	0.26
16α,17α-Циклогексанопрогестерон (V)	11.6 ± 2.0	3.5	1.8	0.15
16α,17α-Циклогекс-3'-енопрогестерон (XI)	23.2 ± 1.8	–	1.8	0.0

R\* – доля быстродиссоциирующего компонента.

го гормона [2]. С целью исследования возможности и пути разделения биологических функций стероидов мы провели цикл работ по изучению стероид-рецепторного связывания с использованием в качестве лигандов всей серии синтезированных аналогов прогестерона – прегна-D'-пентаранов, а в качестве рецептора – классического цитозольного РП, который достаточно хорошо изучен. Сложность работы заключалась в том, что до ее начала практически все исследования стероид-рецепторного связывания проводились только путем изучения кинетики конкурентного связывания с РП <sup>3</sup>H-меченого прогестерона и нерадиоактивного лиганда.

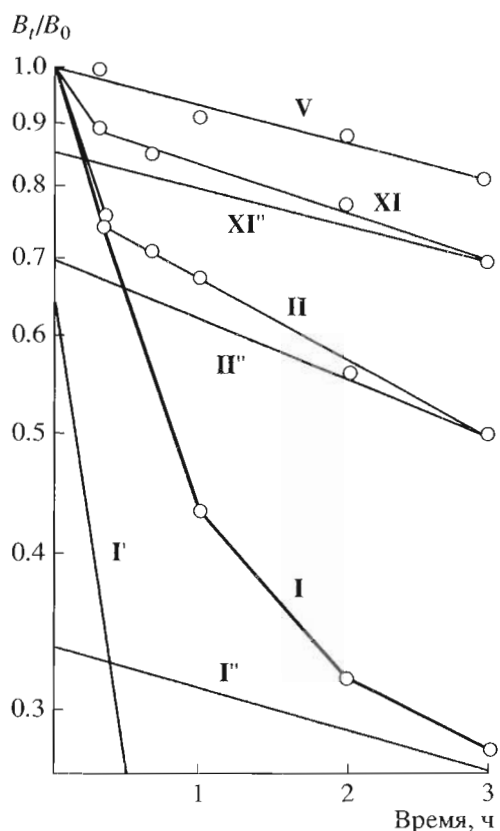
Первая же попытка определить таким образом относительную конкурентную активность (ОКА) 16α,17α-циклогексанопрогестерона (V) [4], очень высоко активного *in vivo*, продемонстрировала его якобы крайне низкое сродство к РП. Как оказалось, метод конкурентного связывания может приводить к получению ошибочных результатов в силу высокой гидрофобности изучаемых соединений, приводящей к их адсорбции на стекле (табл. 1) [5]. Для получения достоверных результатов был разработан способ введения трития в соединение (V), а затем и в остальные изучаемые соединения и определено прямое связывание лигандов с РП. Использование во всех случаях меченых лигандов и переход к работе в кварцевых пробирках, обработанных альбумином, позволили получить достоверные результаты [5, 6].

Проведенные исследования показали, что во всех случаях образование лиганд-рецепторного комплекса протекает как двухфазный процесс [7, 8],

приводя к образованию двух комплексов, различающихся скоростью диссоциации (табл. 2), причем скорость образования и, возможно, превращения быстро диссоциирующего комплекса в медленно распадающийся примерно совпадает со степенью гидрофобности лиганда (рис. 1).

Ранее двухфазность процесса образования стероид-рецепторного комплекса была обнаружена только для [<sup>3</sup>H]прогестерона [9] и вызвала дискуссию о причинах и следствиях этого явления, оставшуюся, в конечном итоге, безрезультатной из-за единичного характера описанного факта. Общность такого пути протекания лиганд-рецепторного взаимодействия нам удалось установить только благодаря тотальному исследованию прямого связывания <sup>3</sup>H-меченых лигандов с РП. Полученные данные позволяют высказать предположение, что первой стадией лиганд-рецепторного взаимодействия прогестиноподобных соединений с РП является образование комплекса или, точнее, промежуточного состояния, обусловленного гидрофобными силами, свободная энергия которого определяет его переход в истинный лиганд-рецепторный комплекс.

Дальнейшее изучение кинетики связывания прегна-D'-пентаранов с РП как прямым, так и конкурентным методом показало, что все основные члены этого ряда соединений (D<sub>3</sub>')-(D<sub>6</sub>') (II)-(V) обладают достаточно высоким и близким между собой сродством к РП [5–8, 10, 11] (табл. 3). В то же время гидрированные в кольце А пентараны – изомерные 16α,17α-циклогексано-5α- и 16α,17α-циклогексано-5β-дигидропрогестероны (VI) и (VII), аналоги ближайших метаболитов нативного гор-



**Рис. 1.** Кинетика диссоциации комплексов РП крысы с  $[^3\text{H}]$ прогестероном и  $[^3\text{H}]$ пентаранами. Обозначения: **I** –  $[^3\text{H}]$ **I**, **II** –  $[^3\text{H}]$ **II**, **V** –  $[^3\text{H}]$ **V**, **XI** –  $[^3\text{H}]$ **XI**. Индексы ' и ' ' обозначают быстро и медленно диссоциирующие компоненты.  $B_t$  – текущее,  $B_0$  – исходное количество специфически связанного лиганда.

мона  $5\alpha$ - и  $5\beta$ -дигидропрогестеронов (**VIII**) и (**IX**), показали [12] крайне низкое сродство к РП, что указывает на независимость механизма их антигормонального действия от классической блокировки рецептора прогестерона.

Тщательное изучение кинетики прямого и конкурентного взаимодействия меченых прогес-

терона и пентаранов с цитозольными рецепторами матки отчетливо показало, что РП является единственным общим для них центром специфического связывания [11]. Наряду с этим, некоторые представители ряда прегна- $D'$ -пентаранов проявили сродство еще к двум белкам, названным нами пентаранофилинами [11, 13, 14]. Один из них найден в матке крысы, другой – в сыворотке ее же крови. Проведенный анализ конкурентной активности набора пентаранов (табл. 4) позволил определить величины их относительного сродства к связывающим центрам РП и обоих пентаранофилинов (рис. 1). Функциональное значение этих белков, несомненно являющихся артефактами, поскольку они не проявляют специфического сродства к нативными гормонами, пока не установлено.

Кинетика лиганд-рецепторного взаимодействия, изученная *in vitro* в замкнутой системе, и выведенное отсюда значение сродства данного лиганда к рецептору не могут быть непосредственно перенесены на процессы, происходящие *in vivo* в организме, где образующийся комплекс уводится из сферы реакции. В результате исследования кинетики взаимодействия полученных стероид-РП-комплексов с участием прегна- $D'$ -пентаранов и других стероидных прогестиннов с гормон-компетентным элементом ДНК [15] было установлено, что максимальное сродство наблюдается для известного высокоактивного антагониста прогестерона – RU486 (“мифепристон”), а наиболее низкое сродство – для комплекса с участием полного агониста –  $6\alpha$ -метил- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано-прогестерона (**X**).

Сопоставление относительных величин сродства комплексов с ДНК (табл. 5) и относительных прогестинных активностей стероидов *in vivo* [15] не позволяет обнаружить каких-либо общих для всего ряда корреляций. Однако, если рассматривать эти соотношения только для группы самого прогестерона (**I**) и его ближайших гомологов (**V**), (**X**) и (**XI**), несущих в  $16\alpha,17\alpha$ -положениях шестичленный карбоцикл  $D'$ , то картина выглядит

**Таблица 3.** Относительная конкурентная активность прогестерона и прегна- $D'$ -пентаранов во взаимодействии с рецептором прогестерона

Стероид	Крыса		Кролик*		Человек	
	$K_d$ , нМ	ОКА	$K_d$ , нМ	ОКА	$K_d$ , нМ	ОКА
Прогестерон ( <b>I</b> )	$7.2 \pm 1.8$	1	13.5	1	$7.0 \pm 2.3$	1
$16\alpha,17\alpha$ -Циклопропанопрогестерон ( <b>II</b> )	$11.1 \pm 6.1$	$0.93 \pm 0.14$	8.3	1.74	$3.3 \pm 1.5$	$1.81 \pm 0.54$
$16\alpha,17\alpha$ -Циклопентанопрогестерон ( <b>IV</b> )	$9.0 \pm 1.3$	$0.69 \pm 0.14$	17.0	0.80	$6.3 \pm 3.4$	$0.95 \pm 0.17$
$16\alpha,17\alpha$ -Циклогексанопрогестерон ( <b>V</b> )	$11.9 \pm 8.3$	$0.91 \pm 0.20$	20.8	0.66	$5.1 \pm 1.9$	$1.22 \pm 0.32$
$16\alpha,17\alpha$ -Циклогекс-3'-енопрогестерон ( <b>XI</b> )	$31.1 \pm 26.1$	$0.40 \pm 0.09$	24.4	0.55	$4.2 \pm 1.0$	$1.34 \pm 0.69$
$6\alpha$ -Метил- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерон ( <b>X</b> )	$36.6 \pm 13.6$	$0.25 \pm 0.03$	56.5	0.24	$29.3 \pm 9.2$	$0.24 \pm 0.03$

\* Величины  $K_d$  для кролика определены лишь в одном эксперименте и являются ориентировочными.

**Таблица 4.** Величины относительной конкурентной активности прогестерона и его аналогов для рецептора прогестерона и пентаранофилинов матки (P<sub>1</sub>) и сыворотки крови (P<sub>2</sub>)

Лиганд	ОКА*		
	РП	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
Прогестерон (I)	1	0.012 ± 0.001	0.033 ± 0.005
16α,17α-Циклопропанопрогестерон (II)	0.93 ± 0.14	0.018 ± 0.005	0.043 ± 0.003
16α,17α-Циклопентанопрогестерон (IV)	0.69 ± 0.14	1	0.066 ± 0.024
16α,17α-Циклопент-3'-енопрогестерон (XII)	1.21 ± 0.27	0.049 ± 0.006	0.025 ± 0.006
16α,17α-Циклогексанопрогестерон (V)	0.91 ± 0.20	0.15 ± 0.03	0.24 ± 0.05
16α,17α-Циклогекс-3'-енопрогестерон (XI)	0.40 ± 0.09	0.50 ± 0.12	0.10 ± 0.02
16α,17α-Циклогексано-5α-дигидропрогестерон (VI)	0.0030 ± 0.0009	–	–
16α,17α-Циклогексано-5β-дигидропрогестерон (VII)	0.0012 ± 0.0006	–	–
16α,17α-Циклогекс-3'-ено-Δ <sup>1</sup> -дегидропрогестерон (XIII)	0.32 ± 0.05	0.17 ± 0.11	0.060 ± 0.022
2β-Метил-16α,17α-циклогексанопрогестерон (XIV)	0.021 ± 0.003	0.00046 ± 0.0004	0.027 ± 0.006
3',4'-Диметил-16α,17α-циклогекс-3'-енопрогестерон (XV)	0.087 ± 0.013	0.00010 ± 0.0004	0.012 ± 0.004
6α-Метил-16α,17α-циклогексанопрогестерон (X)	0.25 ± 0.03	0.40 ± 0.10	1
6α-Метил-16α,17α-циклогексано-Δ <sup>1</sup> -дегидропрогестерон (XVI)	0.076 ± 0.012	0.059 ± 0.011	0.56 ± 0.05
6-Метил-16α,17α-циклогексано-Δ <sup>6</sup> -дегидропрогестерон (XVII)	0.12 ± 0.02	0.097 ± 0.018	0.063 ± 0.029
3β-Гидрокси-16α,17α-циклопропанопрегн-5-ен-20-он (XVIII)	0.0027 ± 0.00123	0.00009 ± 0.00007	0.0024 ± 0.001
3β-Гидрокси-16α,17α-циклогексанопрегн-5-ен-20-он (XIX)	0.0015 ± 0.0002	0.00043 ± 0.00012	0.10 ± 0.02
3β-Гидрокси-16α,17α-циклогекс-3'-енопрегн-5-ен-20-он (XX)	0.0057 ± 0.00080	0.00010 ± 0.00007	0.021 ± 0.010

Величины ОКА ( $M \pm m$ ) рассчитывали по соотношению  $K_d$  для лиганда, обладающего наибольшим сродством к данному белку (прогестерона в случае РП, 16α,17α-циклопентанопрогестерона в случае P<sub>1</sub> и 6α-метил-16α,17α-циклогексанопрогестерона в случае P<sub>2</sub>).

**Таблица 5.** Константа равновесия ( $K_a$ ) реакции взаимодействия компетентного элемента ДНК с лиганд-рецепторным комплексом стероида и рецептора прогестерона и относительная конкурентная активность

Стероид	$K_a$ , нМ*	ОС( $K'_a/K_a$ )**	ОКА***
17β-Гидрокси-11β-[(4-диметиламино)фенил]-17α-(проп-1-инил)-эстра-4,9-диен-3-он (RU-486)	0.420 ± 0.185	3.72	0.78 ± 0.12
16α,17α-Циклопропанопрогестерон (II)	0.196 ± 0.086	1.73	0.93 ± 0.14
17,21-Диметил-19-норпрегна-4,9(11)-диен-3,20-дион (R5020)	0.177 ± 0.039	1.57	4.54 ± 0.80
16α,17α-Циклопентанопрогестерон (IV)	0.166 ± 0.034	1.47	0.69 ± 0.14
16α,17α-Циклогекс-3'-енопрогестерон (XI)	0.158 ± 0.064	1.40	0.40 ± 0.09
Прогестерон (I)	0.113 ± 0.018	1.0	1.0
16α,17α-Циклогексанопрогестерон (V)	0.111 ± 0.016	0.98	0.91 ± 0.20
6α-Метил-16α,17α-циклогексанопрогестерон (X)	0.074 ± 0.013	0.71	0.25 ± 0.03

\*  $K_a$  реакции взаимодействия ДНК–лиганд-рецепторный комплекс, \*\* относительное сродство =  $K_a$  в присутствии данного лиганда ( $K'_a$ )/ $K_a$  в присутствии прогестерона, \*\*\* конкурентная активность связывания лигандов с РП по отношению к ОКА прогестерона.

достаточно показательно (табл. 6). Микроизменения структуры молекулы прогестерона действительно приводят к комплексу стероид–РП, симбатно демонстрирующим обратную зависимость между временем удерживания комплекса на ДНК и прогестинным действием *in vivo*. Таким обра-

зом, при каждом взаимодействии комплекса с ДНК происходит одноразовая экспрессия гена. Объяснение такой однотипности действия ближайших аналогов нативного гормона (I) может быть найдено в предположении, что небольшие изменения в строении лиганда сохраняют общую

**Таблица 6.** Относительное сродство к компетентному элементу ДНК и относительная прогестинная активность (ОПА) *in vivo* стероид-рецепторных комплексов гомологичных аналогов прогестерона

Соединение	ОС	ОКА ( $K'_a/K_a$ )	ОПА <i>in vivo</i>
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклогекс-3'-енопрогестерон (XI)	1.40	0.40 $\pm$ 0.09	0.50
Прогестерон (I)	1.0	1.0	1.0
16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -Циклогексанопрогестерон (V)	0.98	0.91 $\pm$ 0.20	2.36
6 $\alpha$ -Метил-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерон (X)	0.71	0.25 $\pm$ 0.03	4.70

структуру комплекса, в то время как другие лиганды образуют с РП комплексы другой конфигурации или строения, взаимодействие которых с ДНК подчиняется другим закономерностям. Представляется крайне интересным проследить эти соотношения на гомологических рядах других прогестинактивных стероидов и установить пределы модификаций лиганда, не приводящих к коренному изменению конформации рецептора в комплексе.

Различия в структурных требованиях, обнаруженные во влиянии прегна-D'-пентаранов на функционализацию эндометрия и на сохранение плода, явно указывают на различие механизмов осуществления этих функций стероидных гормонов.

## 2. ДЕЙСТВИЕ ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНОВ НА МИОМЕТРИИ, НЕ СВЯЗАННОЕ С КЛАССИЧЕСКИМ РЕЦЕПТОРОМ ПРОГЕСТЕРОНА

Отсутствие симбатности действий прегна-D'-пентаранов в тестах функционализации эндометрия (тест Клауберга–МакФейла) и сохранения беременности (тест Корнера–Аллена) позволило предположить, что эти две функции прогестерона могут осуществляться независимо друг от друга и по разным механизмам. Для выяснения этого вопроса был использован метод формирования состояния “псевдобеременности” [16] под влиянием эстрадиола, а затем прогестина и его прерывание под воздействием антигормона.

Известно, что подготовка матки к имплантации зародыша и последующему вынашиванию плода начинается под воздействием эстрадиола, вызывающего гиперплазию основных тканей – эндометрия и миометрия (утеротропный эффект) [17]. При этом происходит увеличение объема тканей за счет удержания воды и пролиферации клеток. Одновременно резко возрастает количество рецепторов прогестерона. В дальнейшем, в случае нормальной овуляции и образования желтого тела в последнем начинает вырабатываться нативный прогестерон, обеспечивающий протекание первого эффекта – функционализации эндометрия. При наличии оплодотворенной яйцеклетки и ее имплантации в эндометрий выработка прогестерона желтым телом продолжается и через не-

которое время начинается преобразование миометрия, связанное с гипертрофией миоцитов и их соединением щелевыми каналами [18]. Последние создают возможность прохождения  $Ca^{2+}$ -каскада по всему объему миометрия, обеспечивая протекание в нужный момент родовых схваток. Однако, наряду с появлением возможности этих схваток происходит и их блокирование со стороны того же самого прогестерона. При отсутствии оплодотворения изменения состояния матки ограничиваются функционализацией эндометрия, и, после деградации желтых тел, она возвращается в состояние покоя.

Введение неоплодотворенному эстрогенизированному животному прогестерона (I) вызывает формирование “псевдобеременности”, характеризующейся развитием процессов, сходных с протекающими при истинной беременности: дальнейшего развития функциональной структуры эндометрия, гипертрофии миоцитов, образования щелевых каналов между ними, ингибирования спонтанных сокращений миометрия и др. Биологическая мультифункциональность нативного прогестерона, не дающая возможности разделить эти эффекты, оставляет до сих пор неясными пути их осуществления и заставляет говорить о гормональной регуляции “вообще” [17]. Дальнейшее изучение этих, во многом определяющих воспроизводство организмов, деталей возможно только с использованием тонких инструментов исследования – стероидных аналогов с разделенными биологическими функциями.

Как показало 14-дневное введение полного агониста прогестерона – 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопрогестерона (V) – половозрелым крысам, предварительно подвергнутым 4-дневной эстрогенизации, морфологическое состояние матки подавляющего большинства животных демонстрирует картину, весьма близкую к поздней стадии беременности: утолщение стенки и диаметра просвета, увеличение слоя цилиндрического эпителия, появление множественных ворсинок и образования из них боковых ветвей, выраженную гипертрофию миоцитов циркулярного слоя миометрия, сопряженную с вытеснением стромы, сближением клеток и возникновением между ними щелевых каналов, обнаруженных с помощью электронной микроскопии [19].

Дальнейшая 4-дневная обработка крыс, достигнувших этой стадии, синтезированными нами [20] антагонистами прогестерона – 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -дигидро-16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -циклогексанопрогестеронами (VI) и (VII) – вызывает деградацию гипертрофии миометрии, особенно значительную для 5 $\alpha$ -стероида (VI), обладающего *транс*-сочленением колец A/B. Это выражается в атрофии миоцитов, истончении их периметра и возникновении их изолированности. Морфофункциональное состояние митохондрий квалифицируется как интактное. В меньшей степени влияние антагонистов распространяется на эндометрий, в котором сохраняются признаки функционализации, указывающие на наличие определенной избирательности антигормонального действия дигидропрегна-D'<sub>6</sub>-пентаранов (VI) и (VII). Проведенное биохимическое тестирование матки “псевдобеременных” крыс показало крайне низкую концентрацию РП и, одновременно, отсутствие каких-либо других центров, специфически связывающих меченные тритием 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -дигидропентараны (VI) и (VII) [19]. Учитывая очень слабое сродство этих соединений к РП [12], есть основания рассматривать антагонистическое действие таких аналогов первичных метаболитов прогестерона, как независимое от цитозольного РП проявление частичного антагонизма, направленное на ингибирование одной из функций прогестерона – стимуляции гипертрофии клеток миометрии. Этот эффект прогестерона, по-видимому, аналогичен анаболическому эффекту андрогенов (гипертрофии скелетной мускулатуры), но направлен на мышечную ткань другого типа, хотя и связанную со скелетной мускулатурой общим происхождением.

Такое предположение позволяет объяснить наблюдаемые эффекты других прегна-D'-пентаранов. Высокая активность прегна-D'<sub>3-5</sub>-пентаранов (II)–(V) в тесте Клауберга–МакФейла, связанная с иной, нежели в случае прогестерона, конформацией комплекса с рецептором, и неспособность обеспечивать гипертрофию миометрии дают в сумме отрицательный результат в тесте Корнера–Аллена и довольно заметный процент лизиса зародышей. Очевидно, что эти соединения являются избирательными частичными агонистами прогестерона во взаимодействии с его классическим рецептором, но неспособны влиять на миометрий. Наоборот, дигидропрегна-D'<sub>6</sub>-пентараны (VI), (VII) неактивны в качестве антагонистов классических прогестинов, но являются избирательными частичными антагонистами по отношению к миометрию.

### 3. НОВЫЙ ЭФФЕКТ ДИГИДРОПЕНТАРАНОВ – ДЕСТРУКЦИЯ ЭПИТЕЛИЯ МАТКИ

При обработке псевдобеременных крыс дигидро-5 $\alpha$ - и -5 $\beta$ -пентаранами (VI) и (VII) обнаружена избирательность их антигормонального действия, приводящая преимущественно к деструкции миометрии и, по-видимому, не связанная с участием рецептора прогестерона. Поэтому мы заинтересовались наличием каких-либо других проявлений влияния этих соединений как аналогов ближайших метаболитов нативного гормона. Действительно, при введении дигидропентарана (VI) интактным неполовозрелым крысам происходит только деструкция эпителия, что выражается в утрате последним четко выраженного расположения клеток и уменьшении толщины их слоя [21].

Этот эффект аналога ближайшего метаболита прогестерона вызывает определенный интерес, поскольку эпителий играет весьма значительную роль в самом начале беременности в процессе имплантации. Он образует “окна”, создающие возможность зародышу приклеиваться к его поверхности, формирует “ворота” для проникновения зародыша в эндометрий и предотвращает отторжение последним чужеродных белков зародыша. Деструкция эпителия может внести изменения в протекание процесса имплантации. Мы вводили 5 $\alpha$ -дигидропентаран (VI) (0.2 мг/животное, подкожно) крысам с 4 по 7 день после оплодотворения и исследовали состояние матки животных, забитых на 11 день после оплодотворения. Как оказалось, введение антигормона не только не снизило возможность имплантации, но даже несколько облегчило и ускорило ее протекание. Об этом свидетельствует достоверное повышение размеров и степени развития зон децидуолизации и числа экстраэмбриональных структур (табл. 7).

Таким образом, дигидропентараны и, вероятно, ближайшие нативные метаболиты прогестерона (VIII) и (IX) действительно не вмешиваются в эндометриальную прогестинную функцию прогестерона и не являются его антагонистами в этом отношении. Это полностью согласуется с полученными ранее данными [22], что 5 $\alpha$ -соединение (VI), вводимое на ранней стадии беременности (1–6 дней после оплодотворения) фактически не проявляет контрацептивного действия.

Известно [23], что на самых последних стадиях беременности при подготовке к родам происходит почти полное исчезновение маточного эпителия, облегчающее, по-видимому, отторжение плода. Обнаруженное деструктивное действие 5 $\alpha$ -дигидропентарана (VI) на эпителий матки показывает, что это явление также может быть обусловлено антигормональным влиянием ближайших метаболитов прогестерона. Такое предположение заставило нас вернуться к проверке состояния ма-

**Таблица 7.** Влияние 16 $\alpha$ , 17 $\alpha$ -циклогексано-5 $\alpha$ -дигидропрогестерона (VI) на протекание имплантации зародышей у крыс

Группа животных (число)	Общее число срезов (100%)	В том числе, %					
		интактных	1 группа*	2 группа <sup>2*</sup>	3 группа <sup>3*</sup>	4 группа <sup>4*</sup>	5 группа <sup>5*</sup>
Контроль (6)	185	8.1	29.5	24.2	8.7	13.4	16.4
Опыт (6)	245	9.7	15.6	24.1	10.0	17.5	23.1

Из общего числа срезов обнаружено срезов с эмбрионией и др. дефектами: в контроле 1.6%, в опыте 3.8%.

\* Частичная децидуолизация при отсутствии инвазии и сохранении просвета трубы.

<sup>2\*</sup> Частичная децидуолизация с началом инвазии.

<sup>3\*</sup> Полная децидуолизация без цитотрофической инвазии.

<sup>4\*</sup> Полная децидуолизация с распространенной цитотрофической инвазией.

<sup>5\*</sup> Выявленные эмбриональные структуры.

точного эпителия в опыте по формированию псевдобеременности и ее прекращению с помощью 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -дигидропентаранов (VI) и (VII) [19]. В тканях животных, обработанных этими соединениями, наблюдалось значительное нарушение плотности эпителия.

Обнаруженное действие 5 $\alpha$ -дигидропрегна-D<sub>6</sub>-пентарана (VI) подтверждает независимость его частичного антипрогестинного действия от классического цитозольного рецептора и, следовательно, неклассический характер прямого действия самого нативного гормона на эти ткани. На это же указывает очевидная неспособность D<sub>3-5</sub>-пентаранов (II)–(V) влиять на миометрий, несмотря на высокое сродство с цитозольным рецептором и высокую активность в тесте Клауберга–МакФейла.

#### 4. НЕГЕНОМНОЕ ДЕЙСТВИЕ ДИГИДРОПЕНТАРАНОВ – ДЕБЛОКИРОВАНИЕ МЕМБРАННОГО РЕЦЕПТОРА ОКСИТОЦИНА

Последнее десятилетие изучения физиологических функций стероидных гормонов ознаменовалось открытием их быстрых, проявляющихся в течение минут эффектов, явно связанных не с экспрессией генов, а, как показано [24], с мембранными рецепторами. Это открытие полностью подтверждает высказанную нами еще в 1980 г. концепцию биологической “мультифункциональности стероидных гормонов”. Подавляющее большинство обнаруженных эффектов, названных быстрым негеномным действием, сводится к изменению концентрации Ca<sup>2+</sup>-ионов внутри клетки и определенным образом согласуется с обнаруженным нами влиянием стероидов на Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-зависимую АТР-азу [25–28], через которую регулируется инотропный эффект.

Однако мембранотропный эффект стероидных гормонов не исчерпывается одним влиянием на кальциевые потоки. Как оказалось [29], прогестерон способен блокировать мембранный рецептор окситоцина, ингибируя таким образом крайне не-

желательные во время беременности сокращения миометрии, в то время как 5 $\alpha$ -дигидропрогестерон (VIII) не способен проявлять подобное действие. Нами было изучено [30] влияние 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -дигидропентаранов (VI) и (VII), так же как и дигидропрогестеронов (VIII) и (IX), на сократительную способность матки беременных крыс на ранней стадии (7–10 дней) беременности. Испытуемые препараты вводились животным внутривентриально за 24 ч до замера сократительной способности изолированного фрагмента миометрии. Как оказалось, 5 $\beta$ -изомеры (VII) и (IX) способны снимать прогестероновую блокировку рецептора окситоцина, то есть выступать как антагонисты прогестерона, тогда как оба  $\alpha$ -изомера (VI) и (VIII) не проявили такого действия. Этот результат может вызвать удивление, поскольку во всех вышеописанных случаях 5 $\alpha$ -пентаран (VI) оказывался более активным антагонистом, нежели 5 $\beta$ -изомер (VII). Однако суточный промежуток между введением препаратов и замером влияния окситоцина, очевидно, дал возможность сказаться рассмотренной в разделе 2 разнице в способности стероидов А/В-транс- и А/В-цис-рядов вызывать деградацию гипертрофированного миометрии, а не гипертрофированный миометрий с полностью изолированными друг от друга миоцитами, естественно, не способен к сокращениям. Это было подтверждено опытами по прерыванию беременности у крыс [31], в которых 5 $\alpha$ -соединения (VI) и (VIII) показали очень близкую активность, значительно превышающую активность 5 $\beta$ -изомеров (VII) и (IX).

Картина общего действия 5 $\alpha$ - и 5 $\beta$ -дигидропрегна-D<sub>6</sub>-пентаранов (VI) и (VII), аналогов ближайших метаболитов прогестерона (VIII) и (IX), по нашему мнению, может выглядеть следующим образом: накапливаясь в конце беременности эти соединения стимулируют деградацию эпителия, способствуя отторжению плода, затем по механизму быстрого негеномного действия они снимают блокаду рецептора окситоцина, разрешая начало схваток, а после прекращения биосинтеза прогестерона обеспечивают деструкцию миомет-



рия до физиологически нормального состояния. Все это позволяет предположить, что именно дигидропрогестероны могут вызывать пусковой эффект родов, выступая в качестве “гормона родов”.

### 5. ВЛИЯНИЕ ПРЕГНА-D'-ПЕНТАРАНОВ НА ОВОГЕНЕЗ

Согласно существующим взглядам, первичные половые клетки образуются из зародышевого эпителия и в дальнейшем, после половой дифференцировки зародыша, превращаются либо в сперматоциты, либо в овогонии [23]. Последние, выходя из эпителия, покрывающего яичник, претерпевают обычный митоз, образуя яйцевые тяжи или сети. Все клетки этих тяжей или сетей представляют собой овогонии и могут претерпеть конечное превращение в яйцеклетку, однако этот процесс происходит лишь с некоторыми из них, начинающими быстро расти и в дальнейшем превращающимися в овоциты первого порядка. Ближайшие к ним клетки тяжа создают защитное и питающее окружение вокруг будущей яйцеклетки, образуя первичный фолликул. Овоцит первого порядка, еще находясь в фолликулярном пузырьке, претерпевает первое редуктивное деление, происходящее без удвоения хромосомного набора, и становится овоцитом второго порядка. Второму же редуктивному делению, превращающему его в яйцеклетку, он в большинстве случаев подвергается уже после овуляции в момент слияния со сперматозоидом. Влияние стероидных гормонов на отдельные стадии протекания процесса овогенеза остается далеко не ясным, хотя этому вопросу и было посвящено несколько работ [32–34], выполненных преимущественно на рыбах и амфибиях. Мы нашли [35], что при спаривании крыс, обработанных активным прогестином – 6 $\alpha$ -метил-прегна-D'<sub>6</sub>-пентараном (X) вкуче с местранолом (50 : 1) в дозе, гарантирующей 100%-ную контрацепцию, и последующим, через 3 и 5 сут, вымыванием содержимого яйцеводов и матки, количество вскрывшихся фолликул и образовавшихся желтых тел совпадает с контролем. В то же время число вымытых яйцеклеток и зародышей у подопытных животных снижено наполовину по сравнению с контролем, причем число неоплодотворенных яйцеклеток с признаками партеногенетического дробления у подопытных крыс в три с половиной раза превышает таковое у контрольных животных. Значительно повышено у крыс, подвергшихся обработке, и число дегенерирующих зародышей (табл. 8). Таким образом, несмотря на введение эстрогена совместно с прогестином происходит нарушение процесса овогенеза, вызванное влиянием последнего.

Этот эффект отличается от известного процесса атрезии – “усыхания” развивающихся фол-

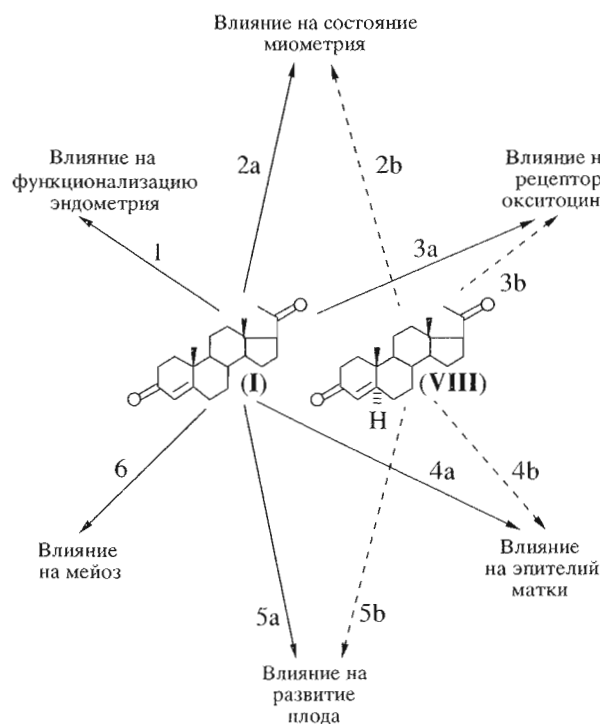
**Таблица 8.** Влияние комбинации прегна-D'<sub>6</sub>-пентарана (X) и местранола (50 : 1) на овогенез и оплодотворение у крыс

Обнаруженный показатель	Контроль	Опыт
Среднее число желтых тел	12.0 ± 1.0	11.8 ± 0.6
Кол-во вымытых яйцеклеток и зародышей (% к желт. телам)	67.0 ± 5.0	30.0 ± 2.6
Неоплодотворенные дегенеративные яйцеклетки (% к вымыт.)	10.5	22.8
Стадия 2–4 бластомера	26.3	34.7
Стадия 4–8 бластомеров	1.7	10.8
Стадия морулы – бластоциста	61.4	31.5

ликул при наступлении беременности, поскольку при атрезии овуляция не происходит, а имеет место дегенерация всего фолликула вместе с овоцитом [35]. В обнаруженном же нами случае прогестин влияет только на развивающуюся яйцеклетку. Маловероятно, чтобы этот эффект проявлялся на стадиях митоза овогоний, поскольку такое действие неизбежно сказывалось бы на митотическом развитии плода, происходящем в присутствии высокой концентрации прогестина. Остается предположить, что деструктивное действие прогестина (X) на яйцеклетку избирательно сказывается на стадии ее редуктивного деления (мейоза), однако неясно, происходит ли оно на стадии первого внутрифолликулярного деления или второго, то есть при действии на овоцит 2-го порядка перед его превращением в яйцеклетку. Обнаруженное действие прогестина изучено далеко не достаточно и требует дополнительной проверки, тем более, что это может являться одной из возможных причин бесплодия. Следует обратить внимание и на то, что в неоплодотворенных яйцеклетках, подвергшихся действию прогестина, обнаруживаются признаки партеногенеза, что может указывать на определенную направленность влияния прогестинов на делящуюся клетку. В связи с обнаружением такого эффекта прогестина возникает новый вопрос, каково же прямое действие прогестерона и его частичного антагониста – ближайшего метаболита дигидропрогестерона на развивающийся плод? Пока ответа на этот вопрос нет.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами синтезирован системный набор аналогов прогестерона (I) нового типа с дополнительным 3–6-членным карбоциклом в 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -положении – прегна-D'<sub>3-6</sub>-пентараны (II)–(V). Установлены особенности строения полученных соединений (стереомодификации конформации кольца D и 17 $\beta$ -боковой цепи) и подробно изучено биологическое действие синтезированных соединений. Нам впер-



**Рис. 2.** Пути реализации отдельных биологических функций прогестерона (I) и  $5\alpha$ -дигидропрогестерона (VIII), установленные и предполагаемые в результате исследования биологического действия их аналогов с разделенными биологическими функциями.  $\longrightarrow$  функции прогестерона,  $\dashrightarrow$  функции дигидропрогестерона (пояснения см. “Заключение”).

вые удалось разделить основные биологические функции главного нативного стероидного “гормона беременности” – прогестерона и в ряде случаев показать, что осуществление этих функций происходит по разным (геномным и негеномным) механизмам с участием других, нежели классический цитозольный рецептор, посредников. Установлено, что при функционализации эндометрия происходит двухфазное связывание гормона с РП и образование комплекса, способного передавать гормональный сигнал на ДНК, причем микромодификации скелета нативного гормона в определенных пределах не влияют на закономерность “триггерного” взаимодействия лиганд-рецепторного комплекса с ДНК. Более значительные изменения молекулы гормона приводят, очевидно, к комплексам других типов и другим закономерностям взаимодействия с ДНК.

Способность же прогестерона (I) вызывать гипертрофию и образование связей между клетками миометрия, а также блокировать спонтанные сокращения гладкой мускулатуры, определяется его взаимодействием с другим(и), скорее всего, мембранным(и) рецептором(рами). Так, иммобилизация клеток миометрия, предупреждающая спонтанный выкидыш, связана со способностью прогестерона выступать в качестве антигормона по отно-

шению к окситоцину и блокировать мембранный рецептор последнего. Во всех случаях инициирования гормоном указанных отдельных процессов имеют место определенные, хотя и незначительные, различия в требованиях взаимного узнавания гормона и его рецепторов, что и позволяет разделять биологические функции этого гормона.

Особо значимым представляется открытие способности прогестерона вызывать гипертрофию клеток миометрия, не связанной с его взаимодействием с классическим цитозольным рецептором (РП). Имеющиеся отрывочные указания [36] на подобное влияние прогестерона на клетки гладкой мускулатуры других органов и напрашивающаяся аналогия с известным анаболическим эффектом андрогенов заставляют предположить наличие сходного для обоих классов гормонов тканеспецифического тропного действия, направленного на различные, но онтогенетически родственные объекты, поскольку и скелетная мускулатура и гладкомышечная ткань миометрия, кишечного тракта и сосудов ведут свое происхождение от мезенхимы. Это открывает путь для поиска препаратов, лишенных гормонального действия и регулирующих состояние гладкомышечных тканей организма.

Биологические испытания синтезированных  $5,6$ -дигидро- $D'$ -пентаранов (VI) и (VII), аналогов ближайших метаболитов прогестерона (I), показали, что они являются его частичными антагонистами, снимающими блокировку действия окситоцина, вызывающими деструкцию эпителия и подавляющими гипертрофию миометрия, вызванную действием прогестерона. Мы полагаем, что именно эти метаболиты “гормона беременности” выполняют роль “гормона родов”, то есть пускового агента для начала биологического процесса родов в момент, когда биосинтез прогестерона сходит на нет, а концентрация его метаболитов сохраняется на высоком уровне. Предположение о наличии такого пускового фактора высказывалось ранее [9].

Обнаружено деструктивное действие прогестерона на процесс созревания яйцеклеток, проявляющееся, скорее всего, на одной из стадий мейотического деления и отличное от атрезии фолликул, происходящей при возникновении беременности.

Полученные результаты, вкуче с литературными данными последнего десятилетия [24], полностью подтверждают выдвинутую нами ранее концепцию биологической мультифункциональности стероидных гормонов.

Исходя из полученных результатов изучения биологического действия прегна- $D'$ -пентаранов, можно представить вероятную (рис. 2), пока ориентировочную, картину протекания известных ранее, обнаруженных и предполагаемых биологических функций, на которые влияют в процессе беременности прогестерон (I) и дигидропрогестерон (VIII). Прогестерон осуществляет хорошо известное

прогестинное действие функционализации эндометрия (1), опосредуемое классическим рецептором (РП), а также еще одно, независимое от РП (мембранотропное, геномное?) действие, ведущее к возникновению гипертрофии миометрии и образованию щелевых каналов (2а), кроме того, он осуществляет известное быстрое негеномное действие блокировки мембранного рецептора окситоцина (3а). Нами обнаружена способность прогестинов нарушать редуктивное деление (мейоз) овоцитов (мембранный эффект, отличный от атрезии?) (6). Можно полагать, что прогестерон стимулирует развитие маточного эпителия (мембранотропное действие?) (4а) и, возможно, развитие плода (стимуляция митоза?) (5а). Все эти процессы, судя по всему, также независимы от РП.

Ближайший метаболит прогестерона, 5 $\alpha$ -дигидропрогестерон (VIII), очевидно, способен проявлять независимые от РП антипрогестинные действия: снятие гипертрофии миометрии (2b), снятие блокировки рецептора окситоцина (3b) и деструкции эпителия матки (4b), облегчающие отторжение плода. Можно предположить также, что он способен вызывать нарушение развития плода (5b) (эмбриотоксическое действие).

Работа была выполнена в лаборатории химии кортикоидных соединений, лаборатории химии стероидов и терпеноидов, группе химии стероидов и оксипиринов Института органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН.

В выполнении отдельных этапов работы принимали участие сотрудники ИОХ РАН Л.Е. Куликова, В.Н. Игнатов, Т.Н. Галахова, Б.С. Эльянов, В.С. Богданов; биофака МГУ А.Н. Смирнов, Е.В. Покровская, Т.А. Щелкунова; ИМГ РАН В.П. Шевченко, И.Ю. Нагаев; кафедры молекулярной фармакологии Российского гос. медицинского ун-та П.В. Сергеев, Е.Н. Карева, В.А. Семейкин; НИИ МЧ РАМН А.П. Милованов, А.С. Халанский.

Работа поддерживалась грантами РФФИ № 96-03-3276, 99-33033, 02-03-32523.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Камерницкий А.В., Левина И.С. // Биоорг. химия. 2005. Т. 31. С. 115–129.
2. Розен В.Б. Основы эндокринологии. М.: Высш. школа, 1984. С. 1–197.
3. Baulieu E.-E. // *Advanc. Exp. Med. Biol.* 1978. V. 117. P. 377–399.
4. Фанченко Н.Д., Камерницкий А.В., Минина Л.С., Левина И.С., Алексеева М.Л., Куликова Л.Е. // Бюлл. экспер. биол. мед. 1988. № 6. С. 679–681.
5. Смирнов А.Н., Яковенко А.Р., Левина И.С., Камерницкий А.В. // Биохимия. 1996. Т. 61. С. 1460–1470.
6. Камерницкий А.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Галахова Т.Н., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф., Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Щелкунова Т.А. // Изв. АН СССР. Сер. хим. 1997. № 8. С. 1532–1535.
7. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Шевченко В.П., Левина И.С., Камерницкий А.В. // Проблемы эндокринологии. 1998. Т. 44. С. 37–40.
8. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Шевченко В.П., Левина И.С., Камерницкий А.В. // Биохимия. 1998. Т. 63. С. 1279–1287.
9. Chang-Ren Y., Seeley D.H., Mester J., Wolfson A., Baulieu E.-E. // *Biochem. Biophys. Acta.* 1983. V. 775. P. 428–433.
10. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Шевченко В.П., Левина И.С., Камерницкий А.В. // Биоорг. химия. 1999. Т. 25. С. 774–781.
11. Smirnov A.N., Pokrovskaya E.V., Kogteva G.S., Shevchenko V.P., Levina I.S., Kulikova L.E., Kamernitsky A.V. // *Steroids.* 2000. V. 65. P. 163–170.
12. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В., Шевченко В.П. // Бюлл. экспер. биол. мед. 2001. Т. 131. С. 293–296.
13. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В., Шевченко В.П. // Биохимия. 2001. Т. 66. С. 846–851.
14. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Шевченко В.П., Нагаев И.Ю., Мясоедов Н.Ф., Левина И.С., Камерницкий А.В. // Биоорг. химия. 2002. Т. 28. С. 251–257.
15. Shchelkunova T.A., Rubtsov P.M., Levina I.S., Kamernitsky A.V., Smirnov A.N. // *Steroids.* 2002. V. 67. P. 324–332.
16. MacKenzie L.W., Cole W.C., Garfield R.E. // *Acta Physiol. Hungarica.* 1985. V. 65. P. 461–472.
17. Jain V., Saade G.R., Garfield R.E. // *Adv. Organ. Biol.* 2000. V. 8. P. 215–246.
18. Garfield R.E., Yallampalli Ch. // *Control of Myometrial Contractility and Labor. Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth* / Eds K. Chwalisz, R.E. Garfield. Berlin, Heidelberg, N.-Y., L., Paris, Tokyo, Barcelona, Budapest: Springer-Verlag, 1995. V. 7. P. 1–28.
19. Камерницкий А.В., Левина И.С., Шевченко В.П., Куликова Л.Е., Милованов А.П., Халанский А.С., Аламухова В.И., Смирнов А.Н., Покровская Е.В. // Биоорг. химия. 2002. Т. 28. С. 261–268.
20. Левина И.С., Никитина Г.В., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 3. С. 564–567.
21. Камерницкий А.В., Левина И.С., Милованов А.П., Халанский А.С. // Проблемы эндокринологии. 2005. № 5 (в печати).
22. Ponsold K., Kash H., Stolzner W., Kurischko A., Bertram G., Kamernitzki A., Levina I., Kulikova L., Korchov V., Nikitina G. Verfahren zur Herstellung von 16 $\alpha$ ,17 $\alpha$ -carbocyclischen Pregnan- und 19-Nor-pregnan-3-onen // Pat. DDR 263776 A1, 1989.
23. Петтен Б.М. Эмбриология человека. М.: Медгиз, 1959. С. 1–768.
24. Falkenstein E., Tillmann H.-C., Christ M., Wehling V. // *Pharmacol. Rev.* 2000. V. 52. P. 513–555.
25. Камерницкий А.В., Решетова И.Г., Мирсалихова Н.М., Умарова Ф.Т. // Биохимия. 1982. Т. 47. С. 956–960.

26. Камерницкий А.В., Решетова И.Г., Мирсалихова Н.М. // Химия природн. соед. 1983. № 5. С. 605–608.
27. Камерницкий А.В., Решетова И.Г., Мирсалихова Н.М., Леви В.Г., Чернобутова Е.И. // Биохимия. 1984. Т. 49. С. 316–320.
28. Камерницкий А.В., Смоленский Е.А., Макеев Г.М., Весела И.В., Мирсалихова Н.М., Турута А.М., Зефиров Н.С. // Биоорган. химия. 2002. Т. 28. С. 269–277.
29. Grazzini E., Guillon G., Mouillac B., Zingg H.H. // Nature. 1998. V. 392. P. 509–512.
30. Карева Е.Н., Камерницкий А.В., Левина И.С., Соловьева Е.В., Кирпичникова Н.В., Исаева С.А. // Эксперим. клинич. фармакол. 1990. Т. 62. С. 25–27.
31. Карева Е.Н., Камерницкий А.В., Левина И.С., Кирпичникова Н.В., Куликова Л.Е., Подвальнюк В.В. // Фармакол. Токсикол. 2001. Т. 131. С. 403–405.
32. Baulieu E.-E., Godeau J.F., Schorderet M., Schorderet-Sladkin S. // Nature. 1978. V. 275. P. 593–598.
33. Thomas P., Zhu Y., Pace M. // Steroids. 2002. V. 67. P. 511–517.
34. Kostellov A.B., Ma G., Morrill G.A. // Steroids. 2001. V. 66. P. 849–956.
35. Никитина Г.В., Корхов В.В., Никитин А.И., Камерницкий А.В., Левина И.С. // Архив анатом. гистол. и эмбриол. 1986. Т. 90. С. 70–73.
36. Савченко О.Н. // Половые железы. Физиология эндокринной системы / Ред. В.Г. Баранов и др. Л.: Наука. 1979. С. 341–371.

## Pregna-D'-pentaranes, Progestins, and Antiprogestins: II. Pathways and Realization Mechanisms of Separate Biological Functions of Steroid Hormones

A. V. Kamernitzky<sup>#</sup> and I. S. Levina

<sup>#</sup>Phone: +7 (095) 137-7331; fax: +7 (095) 135-5328; e-mail: kamer@ioc.ac.ru  
Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences,  
Leninskii pr. 47, Moscow, 119991 Russia

The manner in which multifunctional steroid hormones realize their separate biological functions in mammal organisms is considered. This study is carried out on the basis of a systematic set of progesterone analogues, which we developed and described in part I of the review. This set has for the first time enabled the use of compounds of this type for studying the pathways and realization mechanisms of separate biological functions of steroid hormones. The interaction of pregna-D'-pentaranes with the classical progesterone receptor, their independent influence on the myometrium and ovogenesis, and some nonclassical effects are described. A scheme of realization is suggested for the biological functions already known, newly discovered, and presumed by us that, during pregnancy, are fulfilled in mammal organisms by progesterone and its nearest metabolite, dihydroprogesterone. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2005, vol. 31, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

*Key words:* antiprogestins; endometrium; dihydroprogesterone; hypertrophy; myometrium; progesterone; pentarane; pregnancy; progestins; receptor, biological function, conformation