

УДК 577.334.17
©Коллектив авторов

ИССЛЕДОВАНИЕ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИХ И ОСТЕОПРОТЕКТОРНЫХ СВОЙСТВ 8 α -АНАЛОГОВ СТЕРОИДНЫХ ЭСТРОГЕНОВ

Н.Д. Ещенко, Ф.Е. Путилина, О.В. Галкина, В.А. Вилкова, Л.И. Захарова,
А.Ф. Фидаров, С.Н. Морозкина, А.Г. Шавва*

Санкт-Петербургский государственный университет,
Санкт-Петербург 199034, Университетская наб., 7/9; эл. почта: natdmtr@mail.ru

Целью работы была проверка возможности некоторых синтезированных нами 8 α -аналогов стероидных эстрогенов, содержащих метоксильную группу при С-3, проявлять остеопротекторные и гиполипидемические свойства при пониженной гормональной активности. Сопоставляли эффекты четырёх синтезированных аналогов со свойствами природного широко используемого в клинике эстрадиола – 17 α -этинилэстрадиола. Установлено, что аналоги **3** (d,l-17 β -ацетокси-3-метокси-8 α -эстра-1,3,5(10)-триен) и **4** (d,l-3-метокси-8 α -эстра-1,3,5(10)-триен-17-он) проявляют остеопротекторную и гиполипидемическую активность, сравнимую с активностью этинилэстрадиола. Утеротропное действие стероида **3** сопоставимо, а действие 17-кетопроизводного (соединение **4**) превышало эффект этинилэстрадиола. Остеопротекторная и гиполипидемическая активности соединений **5** и **6** (d- и l-формы 17 β -ацетокси-3-метокси-13-этил-8 α -гона-1,3,5(10)-триен) примерно одинаковы, однако утеротропное действие стероида **5** по сравнению с этинилэстрадиолом достоверно ниже, а у стероида **6** – сходно с эффектом этинилэстрадиола. Таким образом, все изученные 8 α -аналоги эстрогенов могут служить основой для структурной модификации с целью создания веществ с расширенным спектром биологических свойств.

Ключевые слова: остеопротекторные и гиполипидемические свойства, синтетические аналоги эстрогенов

DOI: 10.18097/PBMC20156106724

ВВЕДЕНИЕ

Эстрогены традиционно относятся к группе женских половых гормонов, хотя играют важную роль и в мужском организме. По мере старения содержание этой группы гормонов уменьшается, особенно в женском организме, что приводит к повышению риска развития сердечно-сосудистых болезней [1], остеопороза [2], нейродегенеративных заболеваний [3].

На различных моделях было установлено, что при введении животным эстрогенов снижается риск возникновения атеросклероза [4], остеопороза [5], нейродегенеративных заболеваний [6]. Результаты этих наблюдений послужили основанием для применения эстрогенов в качестве средств заместительной гормональной терапии. Однако широкие клинические исследования подтвердили только остеопротекторное действие эстрогенов, в то время как результаты изучения остальных защитных свойств этих

стероидов в лучшем случае расцениваются как противоречивые [7]. Более того, при длительном (более 10 лет) применении эстрогенов повышается риск ряда онкологических заболеваний (рака молочной железы, рака эндометрия [8] и др.), венозных тромбозов [9], возрастает также риск сердечно-сосудистых болезней [10] и других заболеваний.

Очевидно, что полученные результаты объясняются полифункциональными свойствами эстрогенов, и “положительные” эффекты могут компенсироваться “негативными”. Поэтому целесообразно вести поиск модифицированных эстрогенов с улучшенными биологическими свойствами в ряду аналогов с неестественным сочленением колец, поскольку метаболизм таких соединений может заметно отличаться от метаболизма стероидов с природным сочленением колец. Мы обратили внимание на 8 α -аналоги стероидных эстрогенов, об остеопротекторном действии которых

* - адресат для переписки

имеется несколько сообщений в литературе [11], однако детальная информация о свойствах запатентованных стероидов отсутствует и дальнейшего развития эти работы не получили. По аналогии с работой [11] на кафедре химии природных соединений химического факультета Санкт-Петербургского государственного университета были синтезированы производные 8 α -аналогов эстрогенов, содержащие заместители в кольцах А и В. Процесс синтеза описан в ряде публикаций [12-16].

Целью данной работы была проверка возможности некоторых синтезированных 8 α -аналогов стероидных эстрогенов проявлять остеопротекторные и гиполипидемические свойства при сниженной утеротропной активности.

МЕТОДИКА

Работа выполнена на взрослых крысах-самках линии Sprague-Dowley массой 175-200 г, содержащихся в течение всего эксперимента в стандартных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Операцию овариэктомии проводили под лёгким эфирным наркозом. Контрольным ложнопериованным животным в таких же условиях осуществляли лишь разрез брюшной стенки.

Исследуемые стероидные препараты вводили ежедневно в течение 30 дней *per os* с помощью зонда в виде раствора на оливковом масле (объём 0,3 мл). Дозы каждого препарата указаны в таблицах. Контрольным овариэктомизированным и ложнопериованным животным вводили по 0,3 мл чистого оливкового масла. В качестве препарата сравнения использовали 17 α -этинилэстрадиол (ЕЕ, 17 α -этинил-1,3,5(10)-эстратриен-3,17 β -диол), применяемый в клинике, в частности при лечении остеопороза.

После декапитации животных выделяли и взвешивали матку и бедренную кость ("сырой вес"); затем бедренную кость высушивали в термостате до постоянного веса ("сухой вес") и далее сжигали, определяя вес золы. Содержание холестерина и триглицеридов определяли в сыворотке крови с помощью стандартных наборов фирмы "Ольвекс" (Россия).

Эксперименты проводили с соблюдением правил по гуманному обращению с животными, утверждёнными ВОЗ и в соответствии с "Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (GLP)", Москва, 2003. Полученные результаты представлены как среднее из 10-15 определений \pm S.E.M; экспериментальные данные анализировали с помощью пакета статистических программ "STATISTICA 5.0".

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие обнаружена корреляция между содержанием холестерина в крови и риском развития остеопороза [17]. Установлено, что продукт

метаболизма холестерина – 27-гидроксистерин – модулирует действие рецепторов эстрогенов, блокируя гомеостаз костной ткани [18]. Поэтому весьма актуальным является поиск новых соединений, обладающих как сродством к рецепторам эстрогенов, так и гиполипидемической активностью. Утеротропная активность новых соединений должна быть на возможно более низком уровне, поскольку пролиферативная активность эстрогенов, как известно, является одной из причин их канцерогенности [19].

Пространственные структуры природного эстрадиола (соединение 1) и 8 α -эстрадиола (соединение 2) – основоположника эстрогенов 8 α -ряда значительно отличаются, однако расстояние между атомами кислорода в кольцах А и D, важное для эффективного связывания с рецепторами эстрогенов [20], приблизительно одинаково, что позволяет проводить поиск стероидов с изменённым соотношением между остеопротекторной и утеротропной активностью.

В работе были проанализированы свойства следующих синтезированных нами 8 α -аналогов стероидных эстрогенов, структурные формулы их приведены на рисунке.

Строение всех полученных соединений доказано методами спектроскопии ЯМР; проводилось полное отнесение сигналов в спектрах ЯМР ^1H и ^{13}C целевых стероидов (табл. 1). Характерной особенностью избранных модельных соединений является наличие метоксильной группы при С-3. Подобная модификация должна приводить к снижению сродства стероида к рецепторам эстрогенов [20], а также препятствовать образованию в ходе метаболизма *o*-хинонов, способных повреждать ДНК [19]. Поэтому соединения с метоксильной группой при С-3 могут иметь преимущество перед соответствующими 3-гидроксипроизводными, несмотря на значительно большую дозу, необходимую для достижения того или иного эффекта.

Исследование остеопротекторного, гиполипидемического и утеротропного действия изучаемых соединений проводили на модели Kalu [21] в условиях, предложенных в работе [22]. В этой серии экспериментов утеротропную активность мы оценивали, как принято в литературе, по изменению "влажного" веса матки в пересчёте на 100 г веса тела. В работе [22] об остеопротекторном действии авторы судили по отношению веса минеральных компонентов кости, определенному рентгенографическим методом, к общему весу кости. Мы предложили оценивать остеопротекторное действие исследуемых стероидов по отношению веса золы, образовавшейся после прокалывания бедренной кости до постоянного веса, к "влажному" весу бедренной кости [15, 23], что примерно соответствует варианту оценки в работе [22]. Отметим, что ряд авторов определяют плотность минеральных компонентов кости [24]. Отношение "сухого" веса бедренной кости к "влажному" весу бедренной кости могло характеризовать степень регенерации

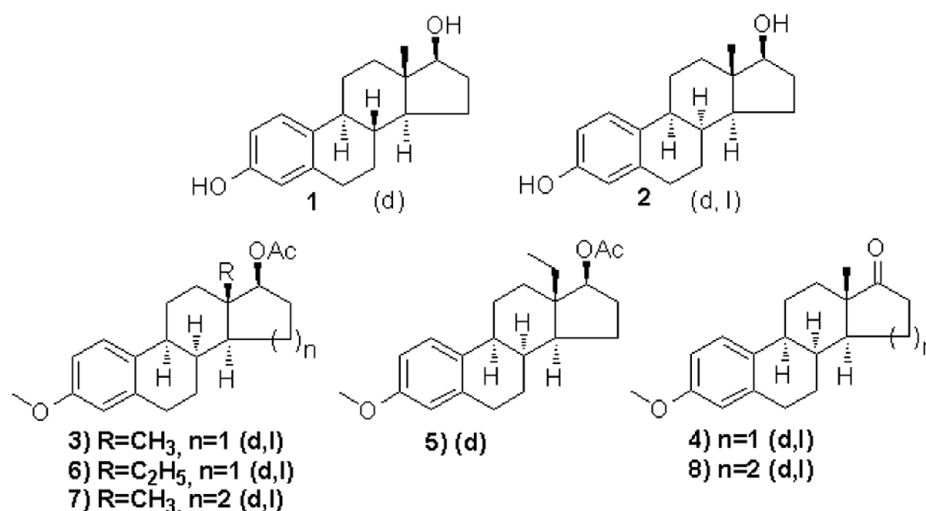


Рисунок. Структурные формулы соединений, исследованных в данной работе:

стероид 3: (d,l)-17β-ацетокси-3-метокси-8α-эстра-1,3,5(10)-триен;
 стероид 4: (d,l)-3-метокси-8α-эстра-1,3,5(10)-триен-17-он;
 стероид 5: (d)-17β-ацетокси-3-метокси-13-этил-8α-гона-1,3,5(10)-триен;
 стероид 6: (l)-17β-ацетокси-3-метокси-13-этил-8α-гона-1,3,5(10)-триен;
 стероид 7: (d,l)-17αβ-ацетокси-3-метокси-D-гомо-8α-эстра-1,3,5(10)-триен;
 стероид 8: (d,l)-3-метокси-D-гомо-8α-эстра-1,3,5(10)-триен-17α-он.

Таблица 1. Величины химических сдвигов (δ, м.д.) ядер углерода соединений 3, 4, 5, 7 и 8.

| № атома | Соединение | | | | |
|--------------------|-------------|-------|-------------|---------------|-------|
| | 3 | 4 | 5 | 7 | 8 |
| 1 | 130,1 | 130,1 | 130 | 129,9 | 129,7 |
| 2 | 111,9 | 112,1 | 111,9 | 112 | 111,9 |
| 3 | 157,2 | 157,4 | 157,1 | 157,2 | 157,2 |
| 4 | 113,1 | 113,2 | 113 | 113 | 113 |
| 5 | 137,7 | 137,4 | 137,5 | 137,5 | 137 |
| 6 | 31,4 | 31,3 | 31,4 | 31,5 | 31,3 |
| 7 | 20,8 | 21,5 | 21,5 | 21,1 | 21,2 |
| 8 | 37,5 | 38,6 | 37,6 | 40,2 | 40,7 |
| 9 | 41,2 | 41,1 | 41,9 | 41,2 | 40,8 |
| 10 | 133,7 | 133,2 | 133,6 | 134 | 133,5 |
| 11 | 28,7 | 28,4 | 29 | 28,1 | 27,9 |
| 12 | 37,6 | 32,2 | 34 | 37,4 | 32,9 |
| 13 | 41,6 | 47 | 43,7 | 37,7 | 47,7 |
| 14 | 47,3 | 48,7 | 48,5 | 46,5 | 47,7 |
| 15 | 22,2 | 21,3 | 22,3 | 25,7 | 25,5 |
| 16 | 26,9 | 35,6 | 27,7 | 24,2 | 26,1 |
| 17 | 82,5 | 220,5 | 84,1 | 27,3 | 37,6 |
| 17a | | | | 81,7 | 215 |
| 18 | 13,3 | 16,1 | 19,7 | 13,5 | 18,6 |
| 18a | | | 9,6 | | |
| CH ₃ O | 55 | 55,1 | 55 | 55 | 54,8 |
| CH ₃ CO | 21 170,9 | | 21 170,9 | 21,1 170,8 | |

органических веществ, но обычно эта скорость мала и за время эксперимента указанное отношение в пределах погрешности не меняется.

Из данных, представленных в таблице 2, хорошо видно, что аналоги 3 и 4 в дозе 5 мг/кг

веса тела в сутки проявляют остеопротекторную и гипохолестеринемическую активность, сравнимую с эффектом ЕЕ, но при этом утеротропное действие стероида 3 и ЕЕ сопоставимо, а влияние на матку 17-кетопроизводного 4 превышает таковое ЕЕ.

Таблица 2. Утеротропная, остеопротекторная и гипохолестеринемическая активность стероидов 3 и 4.

| Группа подопытных крыс | Изменение веса тела, г | Вес матки, мг/ 100 г веса тела | Вес золы бедренной кости / «Влажный» вес бедренной кости | «Сухой» вес бедренной кости/ «Влажный» вес бедренной кости | Содержание холестерина в сыворотке крови, мг/дл |
|--|------------------------|--------------------------------|--|--|---|
| Ложнооперированные n=12 | 29,5±3,2* | 154,2±13,9** | 0,442±0,007* | 0,665±0,006* | 53,7±1,5* |
| Овариэктомированные n=12 | 62,0±5,2 | 32,0±2,4 | 0,405±0,005 | 0,641±0,006 | 69,4±1,4 |
| Овариэктомированные, получавшие ЕЕ, 0,1 мг/кг, n=12 | 23,0±4,3* | 158,2±8,0** | 0,438±0,005* | 0,659±0,005* | 30,0±1,7** |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (3), 0,05 мг/кг, n=10 | 37,5±7,2* | 64,4±5,1** | 0,425±0,004* | 0,664±0,005 | 55,9±2,4* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (3), 0,5 мг/кг, n=10 | 21,0±3,2 | 119,3±3,4** | 0,407±0,008 | 0,651±0,005 | 32,8±1,9* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (3), 5 мг/кг, n=10 | 16,0±3,0* | 163,3±7,5* | 0,427±0,008* | 0,654±0,005 | 26,0±4,2* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (4), 0,05 мг/кг, n=10 | 26,3±7,7** | 75,0±4,4** | 0,413±0,007 | 0,642±0,006 | 48,6±3,4* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (4), 0,5 мг/кг, n=10 | 34,5±6,3** | 104,5±8,9** | 0,420±0,006 | 0,650±0,006 | 48,8±3,3* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (4), 5 мг/кг, n=10 | 8,5±3,3** | 201,1±19,1** | 0,437±0,007* | 0,671±0,005* | 29,4±2,5** |

Примечание. Здесь и в таблицах 3-6: ЕЕ - 17α-этинилэстрадиол. * - $P_{ОВЭ} < 0,05$; ** - $P_{ОВЭ} < 0,01$.

Поскольку свойства ацетильного производного оказались предпочтительнее, мы сравнили эффекты оптически активного соединения 5 (d-форма) и рацемического стероида 6 (l-форма), чем объясняется двукратное различие в дозах этих веществ. Установлено (табл. 3), что остеопротекторное и гипохолестеринемическое действие обоих веществ в исследованных дозах примерно одинаково, но утеротропная активность стероида 5 достоверно ниже, чем у ЕЕ. Напротив, различия в утеротропном эффекте у ЕЕ и аналога 6 в условиях эксперимента отсутствовали. Это позволяет предположить, что антипод соединения 5 обладает небольшой утеротропной активностью. Кроме того, эти результаты показывают, что при исследовании биологических свойств подобных 8α-аналогов с пятичленным кольцом D можно использовать дозы около 1-2 мг/кг веса тела в сутки при пероральном введении.

При определении остеопротекторной активности по критериям оценки, принятым нами и другими авторами в более ранних работах [15, 24], не удалось выявить такого эффекта у D-гомогостероидов 7 и 8 (табл. 4, 5). Однако следует подчеркнуть, что использованный критерий характеризует плотность минеральных компонентов всей бедренной кости, то есть бедренная кость целиком высушивается до постоянного веса и далее сжигается в муфельной печи. Для уточнения перспективности продолжения работ со стероидами типа 7, имеющими ацетильную

группу при C-17, мы провели повторное исследование свойств этих веществ, положив в основу оценку минеральной плотности бедренной кости в зоне L4, поскольку именно для этой зоны характерен повышенный риск переломов. Выяснилось (табл. 6), что аналог 7 проявляет в зоне L4 остеопротекторное действие при пониженной утеротропной активности. Однако влияние этого стероида на липиды оказалось разнонаправленным: подтверждается весьма заметное снижение содержания холестерина в сыворотке крови, сопровождающееся в то же время повышением уровня триглицеридов, которое, как известно, считается фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведен анализ некоторых биологических эффектов шести синтезированных нами 8α-аналогов эстрогенов. В качестве препарата сравнения использовали 17α-этинилэстрадиол, применяемый в клинике, например, при лечении остеопороза. У двух препаратов, имеющих метокси-группу при C-3 и β-ацетокси-группу при C-17, выявлено наличие не только остеопротекторного, но и гипохолестеринемического действия при сниженной утеротропной активности, причём «положительные» эффекты у этих препаратов были выражены сильнее, чем у 17α-этинилэстрадиола.

Таблица 3. Утеротропная, остеопротекторная и гипохолестеринемическая активность стероидов 5 и 6.

| Группа подопытных крыс | Изменение веса тела, г | Вес матки, мг/ 100 г веса тела | Вес золы бедренной кости / «Влажный» вес бедренной кости | «Сухой» вес бедренной кости/ «Влажный» вес бедренной кости | Содержание холестерина в сыворотке крови, мг/дл |
|---|------------------------|--------------------------------|--|--|---|
| Ложнооперированные, n=12 | 36,05±4,2* | 190,0±7,3** | 0,425±0,007* | 0,656±0,006* | 46,0±2,8* |
| Овариэктомированные, n=12 | 43,4±3,4 | 34,2±2,4 | 0,374±0,004 | 0,626±0,004 | 63,2±1,1 |
| Овариэктомированные, получавшие ЕЕ, 0,1 мг/кг, n=12 | 8,0±3,1** | 207,8±8,0** | 0,422±0,008* | 0,659±0,008* | 31,2±2,4** |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (5), 1 мг/кг, n=15 | 5,0±7,2* | 159,4±12,1** | 0,409±0,006* | 0,646±0,004* | 29,9±3,6** |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (6), 2 мг/кг, n=15 | 6,3±1,8 | 180,4±12,7** | 0,420±0,003* | 0,654±0,004* | 38,1±1,7** |

Таблица 4. Утеротропная, остеопротекторная и гипохолестеринемическая активность разных доз стероида 7.

| Группа подопытных крыс | Изменение веса тела, г | Вес матки, мг/ 100 г веса тела | Вес золы бедренной кости / «Влажный» вес бедренной кости | «Сухой» вес бедренной кости/ «Влажный» вес бедренной кости | Содержание холестерина в сыворотке крови, мг/дл |
|--|------------------------|--------------------------------|--|--|---|
| Ложнооперированные, n=12 | 27,2±4,5* | 209,6±20,3** | 0,436±0,004* | 0,675±0,006* | 66,8±4,0* |
| Овариэктомированные, n=12 | 44,0±4,2 | 43,2±2,6 | 0,403±0,009 | 0,641±0,006 | 93,7±4,2 |
| Овариэктомированные, получавшие ЕЕ, 0,1 мг/кг, n=12 | 15,0±4,4* | 182,4±10,9** | 0,438±0,008* | 0,651±0,005 | 35,8±3,0* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (7), 0,05 мг/кг, n=10 | 27,5±5,8 | 65,9±8,6* | 0,405±0,004 | 0,643±0,005 | 56,9±4,6* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (7), 0,5 мг/кг, n=12 | 5,5±5,6 | 112,6±3,4** | 0,406±0,008 | 0,651±0,005 | 33,0±3,7* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (7), 5 мг/кг, n=10 | -18,5±2,4* | 161,5±7,5* | 0,414±0,005 | 0,650±0,006 | 33,6±5,7* |

Таблица 5. Утеротропная, остеопротекторная и гипохолестеринемическая активность разных доз стероида 8.

| Группа подопытных крыс | Изменение веса тела, г | Вес матки, мг/ 100 г веса тела | Вес золы бедренной кости / «Влажный» вес бедренной кости | «Сухой» вес бедренной кости/ «Влажный» вес бедренной кости | Содержание холестерина в сыворотке крови, мг/дл |
|--|------------------------|--------------------------------|--|--|---|
| Ложнооперированные, n=12 | 24,0±3,0* | 172,4±10,2** | 0,419±0,008* | 0,653±0,007* | 54,4±2,8* |
| Овариэктомированные, n=10 | 67,6±7,8 | 34,9±2,2 | 0,393±0,007 | 0,625±0,008 | 118,8±11,3 |
| Овариэктомированные, получавшие ЕЕ, 0,1 мг/кг, n=12 | -6,5±3,6** | 206,6±12,9** | 0,415±0,009* | 0,651±0,010 | 22,8±1,8* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (8), 0,05 мг/кг, n=10 | 43,0±4,6* | 47,9±2,9* | 0,402±0,008 | 0,647±0,008 | 50,1±3,5* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (8), 0,5 мг/кг, n=10 | 27,5±5,1* | 83,3±2,5** | 0,404±0,007 | 0,642±0,006 | 22,6±3,7** |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (8), 5 мг/кг, n=10 | 7,5±3,4** | 154,6±12,3** | 0,404±0,007 | 0,644±0,003 | 13,3±3,1** |

Таблица 6. Влияние стероида 7 на содержание липидов в сыворотке крови и на плотность минеральных компонентов бедренной кости в зоне L-4.

| Группа подопытных крыс. | Изменение веса тела, г | Вес матки, мг/ 100 г веса тела | Плотность минеральных компонентов (г/см ³) в зоне L4 бедренной кости | Содержание холестерина в сыворотке крови, мг/дл | Содержание триглицеридов в сыворотке крови, мг/дл |
|---|------------------------|--------------------------------|--|---|---|
| Ложнооперированные, n=12 | 24±3* | 173±13** | 0,255±0,005* | 59±2** | 83±5* |
| Овариэктомированные, n=12 | 68±6 | 35±2 | 0,231±0,007 | 119±11 | 68±5 |
| Овариэктомированные, получавшие ЕЕ, 0,1 мг/кг, n=12 | -4±4** | 207±14** | 0,255±0,004* | 22,5±1,8** | 133±16* |
| Овариэктомированные, получавшие препарат (7), 5 мг/кг, n=15 | -19±2* | 155±11** | 0,253±0,004* | 30±4** | 96±8* |

Полученные результаты указывают на перспективность продолжения работ в данном направлении, в частности, на получение оптически активных стероидов 8α-ряда с расширенным спектром биологических свойств.

ЛИТЕРАТУРА

- Halme I., Aastveit A.H., Hammar M., Jungner I., Wallidius G. (2010) Atherosclerosis, **213**, 299-305.
- Nelson E.R., Wardell S.E., McDonnell D.P. (2013) Bone, **54**, 42-50.
- Sherwin B.B. (2007) J. Steroid Biochem. Mol. Biol., **106**, 151-156.
- Hodgin J.B., Maeda N. (2002) Endocrinology, **143**, 4495-4501.
- Aerssens J., Van Audekercke R., Talalaj M., Geusens P., Bramm E., Dequeker J. (1996) Endocrinology, **137**, 1358-1364.
- Merchenthaler I., Dellovade T.L., Shughrue P.J. (2004) Ann. N.-Y. Acad. Sci., **1007**, 89-100.
- Davison S., Davis S.R. (2003) Clinical Endocrinol., **58**, 249-261.
- Beral V., Bull D., Reeves G. (2005) Lancet, **362**, 1543-1551.
- Olie V., Canonico M., Scarabin P.Y. (2011) Thromb. Res., **127**, suppl. 3, 26-29.
- White R.E., Gerrity R., Barman S., Han G. (2010) Steroids, **75**, 788-793.
- Huhges G.A., Smith H. Патент США 3407217, 1968. Substituted 8-isogonane, (1969) Chem.Abstr., **70**, 88089q.
- Морозкина С.Н., Николаев С.В., Селиванов С.И., Ушаков Д.Б., Шавва А.Г. (2008) Ж. органич. химии, **44**, 685-690.
- Кошоев К.К., Ананченко С.Н., Торгов И.В. (1965) Химия природных соединений, №3, 172-180.
- Морозкина С.Н., Егоров М.С., Елисеев И.И., Селиванов С.И., Ещенко Н.Д. и др. (2009) Вестник Санкт-Петербургского ун-та, Серия 4, Вып. 2, 126-134.
- Егоров М.С., Селиванов С.И., Шавва А.Г. (2003) Ж. органич. химии, **39**, 217-223.
- Шавва А.Г., Крылова Е.Б., Нерсисян Г.Г., Мартынов В.Ф. (1986) Ж. органич. химии, **22**, 375-376.
- Tarakida A., Lino K., Abe K., Taniguchi R., Mizunuma H. et al. (2011) Climacteric., **14**, 105-111.
- Nelson E.R., Wardell S.E., McDonnell D.P. (2013) Bone, **53**, 42-50.
- Берштейн Л.М. (2004) Онкоэндокринология, Наука, СПб., 343 с.
- Шавва А.Г., Власова К.В., Цогоева С.Б., Егоров М.С., Якуцени П.П. (2002) Биоорган. химия, **28**, 236-241.
- Kalu D.N. (1991) Bone Miner., **15**, 175-192.
- Sato M., Kim J., Short L.L., Slemenda C.W., Bryant H.U. (1995) J. Pharmacol. Exp. Ther., **272**, 1252-1259.
- Shavva A., Morozkina S., Galkina O. (2011) in: Steroids – Basic Science, In Tech, Rijeka, Croatia, pp. 171-220.
- Windahl S.H., Hollberg K., Vidal O., Gustafsson J.-A., Ohlsson C., Andersson G. (2001) J. Bone Miner. Res., **16**, 1388-1398.
- McBride P.E. (2007) JAMA, **298**, 336-338.

Поступила: 09. 07. 2014.

STUDY OF OSTEOPROTECTIVE AND HYPOLIPIDEMIC EFFECTS
OF ESTROGEN 8 α -ANALOGUES

*N.D. Eschenko, F.E. Putilina, O.V. Galkina, V.A. Vilkova, L.I. Zacharova, A.F. Fidarov,
S.N. Morozkina, A.G. Shavva*

Faculty of Biology and Chemistry Faculty, St.-Petersburg State University,
7/9 University emb., St.-Petersburg, 199034 Russia; e-mail: natdmtr@mail.ru

The aim of this work was to study the ability of some estrogen 8 α -analogues, that have CH₃-group in the C-3 position, exhibit osteoprotective and cholesterolemic effects. The properties of these analogues was compared with effects of native estradiol and 17 α -ethynylestradiol (EE). We showed that compounds **3** ((d,l)-17 β -acethoxy-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-triene) and **4** ((d,l)-3-methoxy-8 α -estra-1,3,5(10)-triene-17-one) had the same osteoprotective and cholesterolemic effects as EE. The uterotrophic effects of compound **3** and EE were the same, while the uterotrophic activity of 17-keto derivative (compound **4**) was higher than effect of EE. The osteoprotective and cholesterolemic effects of compounds **5** and **6** (d- or l-17 β -acethoxy-3-methoxy-13-ethyl-8 α -gon-1,3,5(10)-triene) were approximately the same, however the uterotrophic action of these compounds was different: the compound **5** had significantly lower activity, but the compound **6** had the same effect in comparison with EE. Thus, all studied estrogen 8 α -analogues may be used as basic constructions for structural modifications which is necessary as medications with wide spectrum of biological properties.

Key words: osteoprotective and cholesterolemic effects, synthetic estrogen analogues