

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-гидроксихолестерин – модулирует действие рецепторов эстрогенов, блокируя гомеостаз костной ткани [18]. Поэтому весьма актуальным является поиск новых соединений, обладающих как сродством к рецепторам эстрогенов, так и гипохолестеринемической 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-гидрокси-производными, несмотря на значительно большую дозу, необходимую для достижения того или иного эффекта.

Исследование остеопротекторного, гипохолестеринемического 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

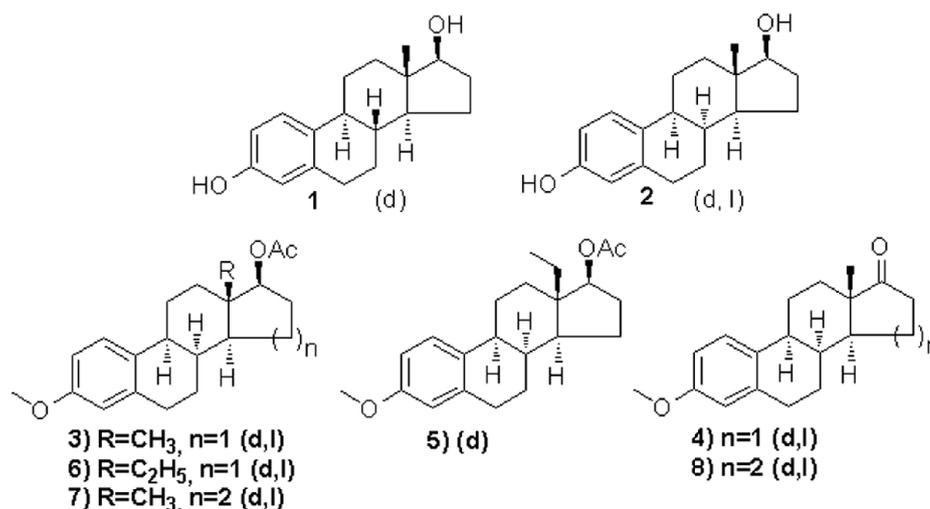


Рисунок. Структурные формулы соединений, исследованных в данной работе:

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.

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И ОСТЕОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНАЛОГОВ ЭСТРОГЕНОВ

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 - 17 α -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 8 α -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 8 α -аналогов эстрогенов. В качестве препарата сравнения использовали 17 α -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 17 α -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**

ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКИЕ И ОСТЕОПРОТЕКТОРНЫЕ ЭФФЕКТЫ АНАЛОГОВ ЭСТРОГЕНОВ

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 ²) 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 8 α -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 -gone-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