



УДК 577.127.2:611.66:618.63

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТКАНЕЙ МАТКИ КРЫСЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ПРОГЕСТИНОВ И АНТИПРОГЕСТИНОВ РЯДА ПРЕГНА-*D'*-ПЕНТАРАНА

© 2002 г. А. В. Камерницкий^{*,#}, И. С. Левина^{*}, Л. Е. Куликова^{*},
А. П. Милованов^{**}, А. С. Халанский^{**}, В. И. Алтухова^{**},
А. Н. Смирнов^{***}, Е. В. Покровская^{***}, В. П. Шевченко^{****}

^{*} Институт органической химии им. Н.Д. Зелинского РАН, 117913, Москва, ГСП-1, Ленинский просп., 47;

^{**} НИИ морфологии человека РАМН, Москва;

^{***} Биологический факультет, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва;

^{****} Институт молекулярной генетики РАН, Москва

Поступила в редакцию 05.07.2001 г. Принята к печати 13.09.2001 г.

С помощью модели “псевдобеременности” изучены изменения морфологии матки половозрелых самок крыс, происходящие под влиянием прогестина – 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона (I) – и антипрогестинов – 5 α (H)- и 5 β (H)-16 α ,17 α -циклогексанодигидропрогестеронов (II) и (III). Крысы, предварительно эстрогенизированные 17 β -эстрадиолом (4 сут по 1 мкг/животное в сут) получали (I) (14 сут по 0.2 мг/животное в сут), после чего первая партия была оставлена без лекарственного воздействия, а вторая и третья получали (II) и (III) соответственно (4 сут по 0.2 мг/животное в сут). Световая и электронная микроскопия препаратов матки показала, что воздействие (I) приводит к возникновению полной картины “псевдобеременности”, характеризующейся развитием функционализации эндометрия и гипертрофией миометрия. Последующая обработка препаратами (II) и (III) вызывает деградацию гипертрофии миометрия, более четко выраженную в случае (II). В то же время в эндометрии крыс, обработанных препаратами (II) и (III) в определенной степени остаются признаки функциональной активации этого слоя матки. Исследование цитозоля матки крыс, гестагенизированных (I), показало отсутствие специфических центров связывания ³H-меченых (II) и (III).

Ключевые слова: антипрогестины; морфология матки; прегна-*D'*-пентараны; прогестины; “псевдобеременность”.

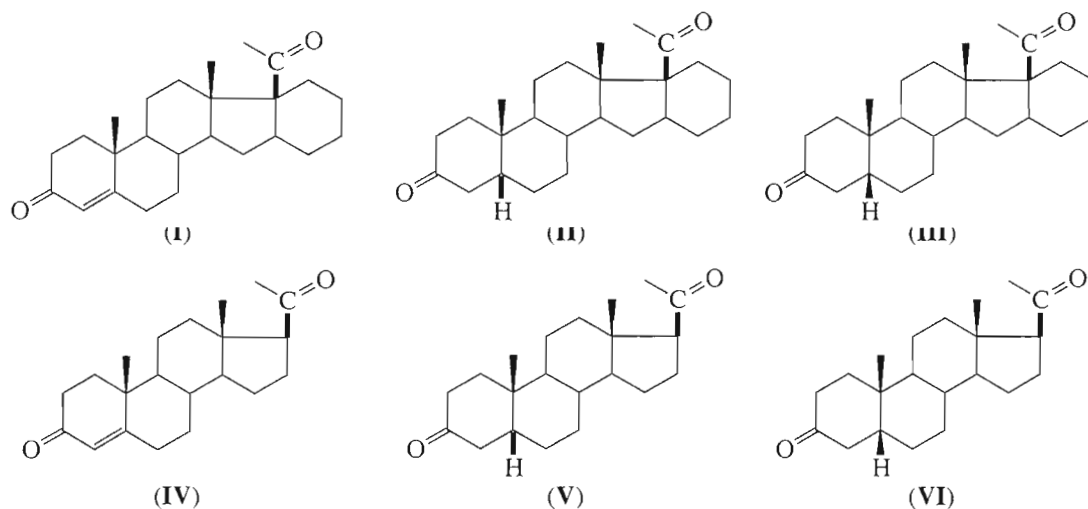
ВВЕДЕНИЕ

Недавно было обнаружено, что 5 α (H)- и 5 β (H)-16 α ,17 α -циклогексанопрегна-3,20-дионы (II) и (III), образующиеся при гидрировании высокоактивного прогестина 16 α ,17 α -циклогексанопрогестерона (I), обладают ярко выраженными антипрогестинными свойствами [1]. Они не только не проявляют способности стимулировать функциональную пролиферацию эндометрия в тесте Клауберга–МакФейла и поддерживать беременность у овариоэктомированных животных [2], но и в значительной степени вызывают лизис плода у беременных крыс [3]. Поскольку гидрированные пентараны (II) и (III) являются аналогами природных метаболитов прогестерона (IV) – 5 α (H)-дигидропрогестерона (V) и 5 β (H)-дигидропрогестерона (VI), то два последних соединения также были проверены в тесте на лизис зародышей и показали результаты, близкие тем, которые были получены для антипрогестинов (II) и (III) [3]. В отличие от известных антипрогестинов ряда мифепристона [4] дигидропентараны (II) и (III) практически не взаимодействуют с рецепто-

ром прогестерона из матки крыс [5]. Таким образом, возможность блокирования ими этого рецептора можно, по-видимому, исключить и остается совершенно непонятным, каков механизм антипрогестинного действия этих дигидропентаранов и почему они биологически адекватны природным дигидропрогестеронам (V) и (VI).

В связи с этим было предпринято изучение влияния самого прогестина (I) и его антагонистов (II) и (III) на морфологические изменения тканей матки крыс по несколько модифицированному известному методу “псевдобеременности” [6]. Основными морфологическими маркерами при этом могли бы стать щелевые контакты (gap junctions, GJ), соединяющие гладкомышечные клетки миометрия. У интактных животных GJ практически отсутствуют, но их количество резко возрастает к концу беременности, а сами они расширяются до 200 нм и сохраняются в таком виде еще в течение 24 ч после родов [7]. Одновременно мы предполагали проверить наличие у таких “псевдобеременных” животных какого-либо специфического связывающего центра для антипрогестинов.

[#] Автор для переписки (тел.: (095) 137-73-31; факс: (095) 135-53-28; эл. почта: li@ioc.ac.ru).



РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфология интактной матки крысы

Матка состоит из трех оболочек: тонкой наружной (серозной) оболочки, толстой мышечной

оболочки (миометрия) и внутренней слизистой оболочки (эндометрия). Серозная оболочка представлена одним слоем мезотелиальных клеток и не составляет существенной части толщины матки. Миометрий состоит из двух слоев мышечных клеток: наружного, состоящего из продольно ориентированных пучков клеток, и внутреннего циркулярного, содержащего пучки клеток, направленных по окружности матки. Толщина обоих слоев составляет примерно 1/3 всей стенки матки.

С помощью электронной микроскопии установлено, что гладкомышечные клетки внутреннего слоя миометрия имеют вытянутый характер с небольшим ядром и длинными цитоплазматическими отростками. Миоциты разобщены между собой и размещены в однородном веществе матрикса (рис. 1). Небольшое количество митохондрий и других органелл указывает на неактивное состояние миометрия. Контакты между миоцитами выявляются в удаленных от ядер окончаниях, где цитоплазматические отростки образуют соединения типа "замок" (рис. 1), обеспечивающие циркулярную ориентацию миоцитов внутреннего слоя миометрия. По длиннику миоцитов встречаются выросты цитоплазмы, направленные навстречу друг другу (рис. 1), либо редкие непосредственные контакты типа щелевых (рис. 2). Однако в этих соединениях отсутствуют параллельные структуры и характерные сгущения электронно-плотного материала, что отличает их от истинных GJ.

Эндометрий представлен плотной соединительной тканью, в толще которой расположены сечения эндометриальных желез; они берут начало возле циркулярного слоя миометрия и, извиваясь, проникают через соединительную ткань и открываются в небольшую полость матки. Эпителий желез идентичен поверхностному цилиндрическому эпителию полости матки. Эндометрий занимает около 2/3 всей толщины стенки матки. Секреторная активность эпителиального покрова полости матки и эндометриальных желез ми-

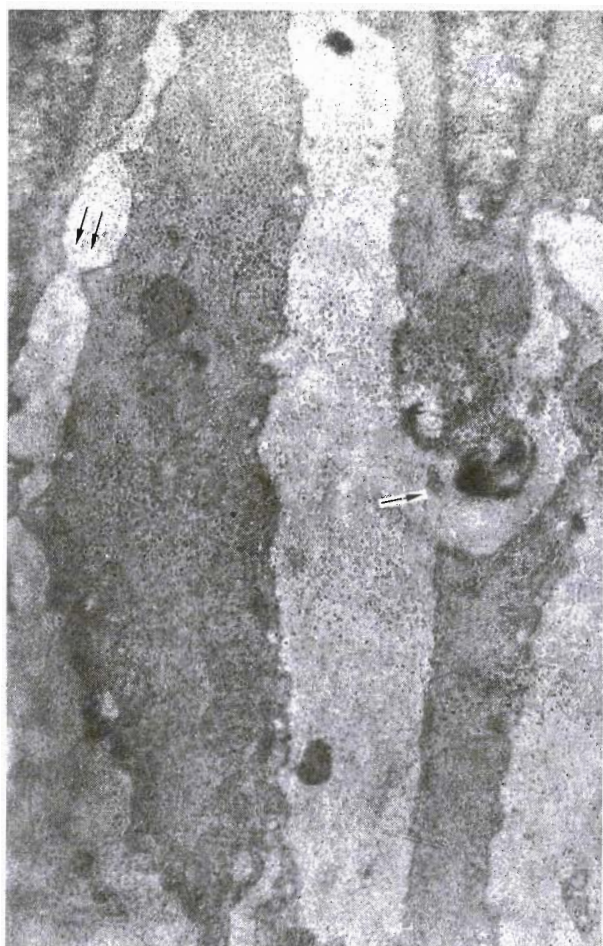


Рис. 1. Матка интактной крысы. Разобщенные миоциты в экстрацеллюлярном матриксе: концевое соединение типа "замок" (→) и встречные выросты цитоплазмы (⇔). Электронная микроскопия (ЭМ), ×2000.

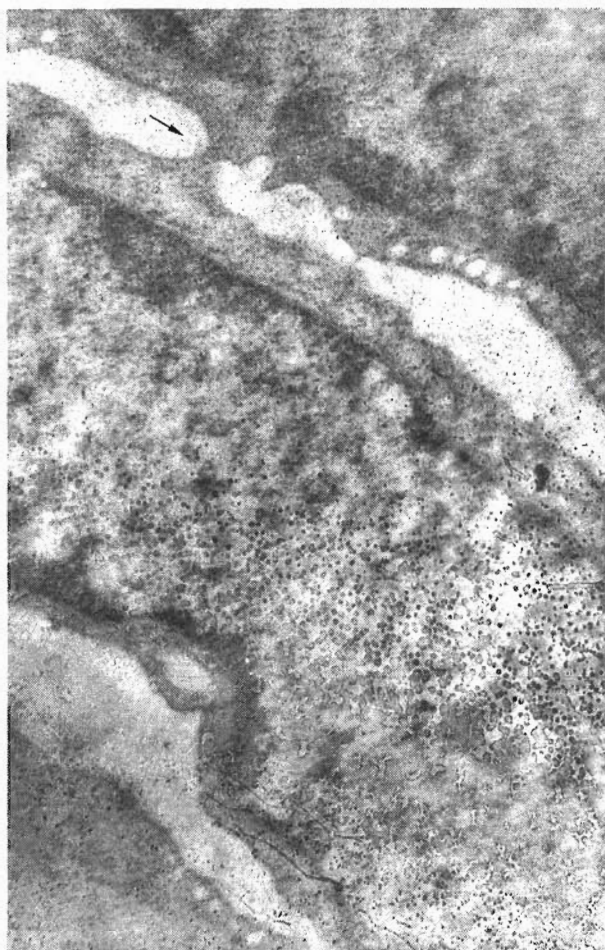


Рис. 2. Матка intactной крысы. Ядерная часть миоцита: единичное соединение, напоминающее щелевой контакт (—→). ЭМ, ×5000.



Рис. 3. Матка беременной крысы. Щелевые контакты (ЩК) между двумя гипертрофированными миоцитами в конце беременности: разная толщина их просвета, сгущения осмиефильного материала (—→) и множество пиноцитозных везикул. ЭМ, ×2000.

нимальна. Сосуды эндометрия имеют спиралевидный ход и на срезах выглядят как несколько сближенных сечений артериол. В строме, кроме множества фибробластов, выявляются малые лимфоциты и более крупные гранулоциты.

Таким образом, морфология матки в целом и ультраструктура миометрия соответствуют intactному (вне беременности) морфофункциональному состоянию половозрелого животного с минимальным количеством коммуникаций в разобщенном миометрии, что соответствует данным работ [6, 7].

Строение матки в конце беременности

Во время беременности общая толщина стенок и полости матки увеличивается в 10–15 раз по сравнению с intactной маткой. Это достигается за счет значительного утолщения мышечной оболочки и расширения просвета матки, заполненного множеством ворсинок эндометриальных желез, и сопровождается резким уменьшением объема плотной соединительной ткани. Гладкомышечные клетки увеличиваются примерно в 10 раз в длину

и в 2–3 раза в ширину, причем главным образом в пределах внутреннего циркулярного слоя миометрия. Наружный, продольный мышечный слой гипертрофируется в меньшей степени. Между двумя слоями миометрия появляются прослойки рыхлой соединительной ткани с новообразованными широкими капиллярами-синусоидами, среди которых видны единичные лимфоциты и тучные клетки. В составе циркулярного слоя наблюдается множество переплетающихся гладкомышечных клеток с гипертрофией ядер и цитоплазмы.

Электронно-микроскопическая картина миоцитов и их взаимодействия при беременности резко отличается от таковой в intactной матке. Так, во всех миоцитах подтверждается их значительная гипертрофия, выражающаяся в укрупнении и удлинении ядер и развитии цитоплазмы. Миоциты сближаются и формируют множество GJ (рис. 3, 4). Последние представлены параллельно идущими плазмалеммами двух соседних миоцитов и образуют либо узкое пространство (рис. 3), либо череду-



Рис. 4. Матка беременной крысы. Тонкая структура ЩК в конце беременности: разветвленный характер щелей, множество локальных сгущений и пиноцитозных везикул. ЭМ, $\times 27000$.

ющиеся щели и расширения. Важным признаком GJ являются локальные электронно-плотные утолщения, которые визуализируют скопления специального белка – коннексина (Cx) с молекулярной массой 43 кДа (Cx-43); в этих же участках заложены многочисленные рецепторы, которые опосредуют функции гормонов, активирующих сократительную способность миометрия.

При больших увеличениях более отчетливо выявляется разветвленный характер щелей, множество пиноцитозных везикул и электронно-плотных сгущений (рис. 4). Согласно данным работ [6–8], подобная ультраструктура GJ отражает тоническое напряжение миометрия по мере роста матки и одновременно ее готовность к интенсивной сократительной деятельности в процессе родов. Наши данные полностью подтверждают эти положения.

Разветвленные ворсины эндометрия матки покрыты плотно упакованным цилиндрическим эпителием, общий объем которого в десятки раз больше, чем в интактной матке. Все ворсины богаты васкуляризованы, а их строма представлена большим числом фибробластов и матриксом.

Таким образом, в конце беременности матка характеризуется следующими особенностями: резко выраженной гипертрофией миометрия, возросшим количеством и усложненностью ультраструктуры GJ, что свидетельствует о тоническом напряжении миометрия и его готовности к родам, и сильным развитием железистого аппарата эндометрия.

Строение матки сразу после родов

При относительной сохранности гипертрофии миометрия наибольшим изменениям подвергается эндометрий матки. В центре ее просвета ворсины многократно увеличиваются в размерах за счет резкого отека их стромы, глыбчатого распада матрикса и очаговой десквамации железистого эпителия. В строму мигрируют из просветов кровеносных сосудов сегментоядерные лейкоциты, плазматические и дегранулированные тучные клетки. Эти фрагменты железистых ворсин частично некротизируются и отторгаются.

Через 12 ч после родов ультраструктура миометрия в целом сохраняется, но GJ становятся шире, количество пиноцитарных везикул в них уменьшается и электронно-плотные сгущения практически исчезают, что отражает, вероятно, фазу релаксации миометрия после выраженной сократительной деятельности во время родов.

Строение матки после гестагенизации

Первая группа подопытных крыс. Картина морфологии матки крыс (6 животных) после гестагенизации препаратом (I) оказалась неоднозначной. У двух животных (№ 4 и 5) строение матки осталось почти идентичным наблюдавшемуся в интактной группе крыс. У них сохранились такие же соотношения миометрия и эндометрия, плотность стромы и небольшой просвет матки. Активность цилиндрического эпителия в редких железах была незначительной.

Иная картина была выявлена у остальных крыс (№ 1, 2, 3 и 6). У них мы обнаружили тенденцию к утолщению стенки и диаметра просвета матки за счет сопряженной реакции миометрия и перестройки эндометрия. Наряду с явным утолщением цилиндрического слоя миоцитов, отмечено появление множественных ворсинок, покрытых железистым эпителием. В отдельных сегментах матки эти ворсинки образовывали боковые ветви. Высота составляющего их цилиндрического эпителия возрастала по сравнению с интактными животными.

С помощью электронной микроскопии у этих животных была выявлена умеренная гипертрофия миоцитов и явное сближение этих клеток, которое привело к увеличению зон их соприкосновения по типу GJ (рис. 5). Ультраструктура этих GJ была близка таковой у беременных крыс (ср. рис. 3 и 4). Так, на рис. 6 видно, что промежу-

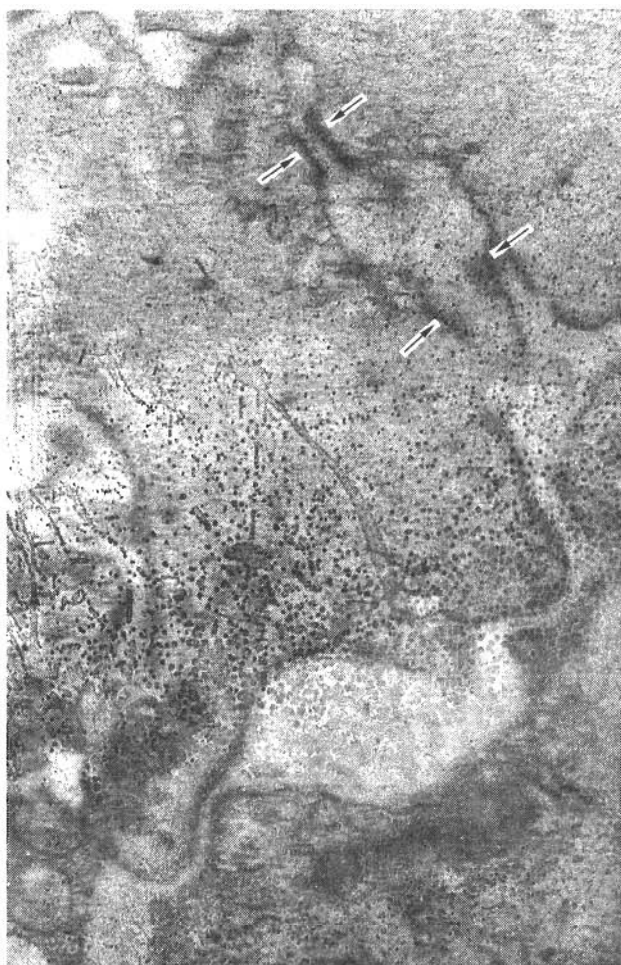


Рис. 5. Матка крысы 1-й опытной группы. Разные по диаметру щелевые контакты (ШЖ) между миоцитами: единичные сгущения (→), но без выраженного пиноцитоза. ЭМ, ×20000.

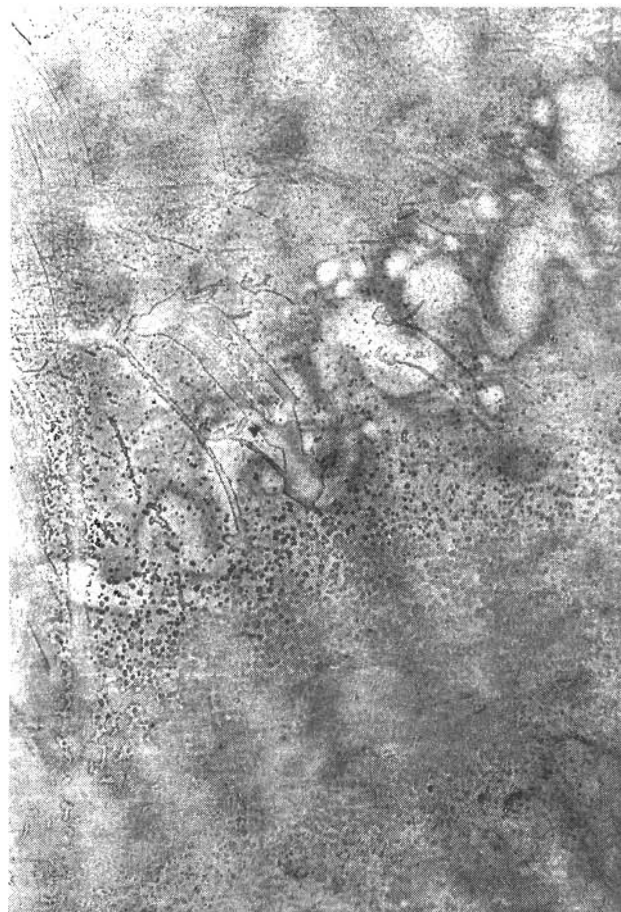


Рис. 6. Матка крысы 1-й опытной группы. Щелевой контакт (ШЖ) со “змеевидным” ходом между миоцитами. ЭМ, ×20000.

ки между тесно расположенными миоцитами образуют локальные расширения, чередующиеся с узкими параллельными контактами. В некоторых из них содержатся сгущения электронно-плотного материала, однако их число меньше, чем при истинной беременности (см. рис. 3 и 4). Некоторые GJ имеют “змеевидный” ход (рис. 6), в котором выросты цитоплазмы миоцитов встраиваются друг в друга.

Таким образом, у большинства крыс, обработанных 16 α ,17 α -циклогексанопрогестероном (I) обнаружена умеренная функциональная пролиферация эндометрия и гипертрофия миометрия, сопровождающаяся возникновением GJ между миоцитами. Общая картина морфологических изменений матки совпадает с картиной “псевдобеременности” у крыс, подвергнутых действию эстрадиола и прогестерона [6, 9]. Неоднозначность полученных результатов может быть связана с использованием в эксперименте половозрелых крыс, исходно находящихся на разных стадиях полового цикла, либо различиями в скорости кли-

ринга, возможно, имевшего место за 4 сут, прошедших без лекарственного воздействия.

Морфологические изменения, вызванные действием антипрогестинов

Вторая группа подопытных крыс. Введение “псевдобеременным” крысам (6 животных) 16 α ,17 α -циклогексано-5 α (H)-прегнан-3,20-диона (II) – аналога ближайшего метаболита прогестерона, привело к существенному изменению морфологии матки. У всех животных соотношения толщины мышечной и эндометриальной оболочек и просвета матки оказались близкими соотношениям у интактных крыс. У большинства животных в плотной строме соединительной ткани видны единичные сечения эндометриальных желез с более или менее выраженными признаками дистрофии цилиндрического эпителия. Такая же картина выявлена и в маточном эпителии, где определяется разрежение составляющих клеток, отсутствие на их поверхности щеточной каймы и частичная гибель базальных клеток – камбиальных элементов для дифференцировки новых желез. В то же время у двух крыс сохранялись неко-



Рис. 7. Матка крысы 2-й опытной группы. Толщина атрофичного миоцита (внизу) сопоставима с размерами фибропласта (вверху). ЭМ, $\times 2000$.

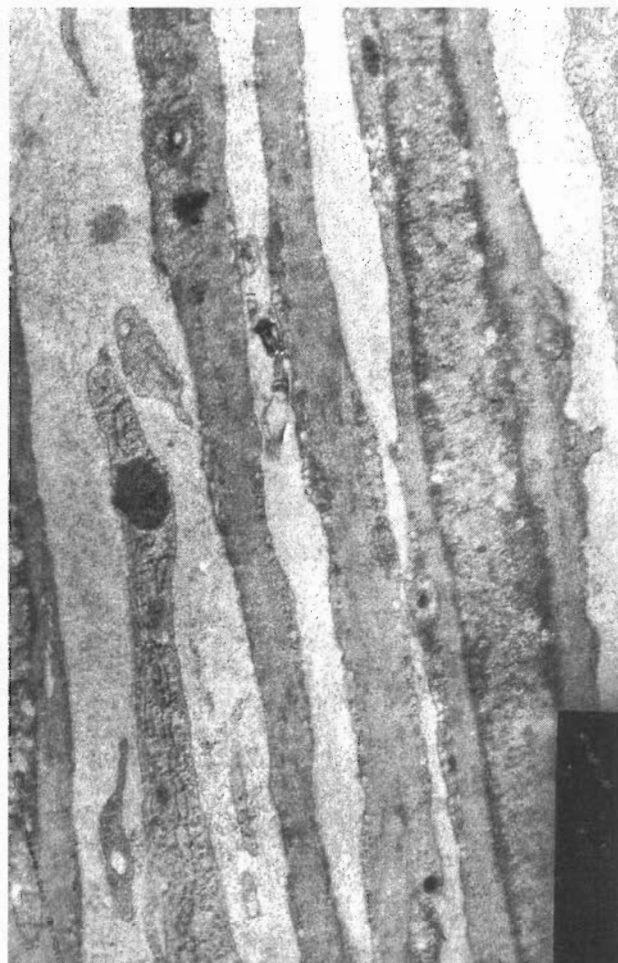


Рис. 8. Матка крысы 3-й опытной группы. Изолированные, атрофичные миоциты. ЭМ, $\times 2000$.

торые признаки остаточного развития функционального аппарата эндометрия.

Строение гладкомышечных клеток циркулярного слоя миометрия свидетельствовало об их атрофии. Электронная микроскопия образцов из этого слоя миометрия подтвердила относительное истончение периметра миоцитов (рис. 7) и их изолированное расположение среди коллагеновых волокон и фибробластов. По калибру миоциты сопоставимы со стромальными фибробластами. Несмотря на присутствие в цитоплазме активных митохондрий (рис. 7), их морфофункциональное состояние следует квалифицировать как интактное, т.е. лишенное структурных признаков предыдущей эстрогенизации и гестагенизации.

Таким образом, по изменению морфологии матки можно с уверенностью сказать, что антипрогестинное действие $5\alpha(\text{H})$ -изомера $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5(\text{H})$ -дигидропрогестерона (II) состоит в снятии результатов предшествующей обработки животных эстрогеном и прогестинном, особенно явно сказывающимся на клетках циркулярного

слоя миометрия. Степень изменения морфологической картины оболочек матки, происходящего под влиянием этого препарата, хорошо соответствует 66% лизису зародышей крысы, происходящему при внутрибрюшинном введении беременным крысам $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5\alpha(\text{H})$ -дигидропрогестерона в дозе 10 мг/кг [3]. Не вызывает сомнения, что деградация матки, происходящая под его влиянием, не может обеспечить ни дальнейшего развития зародыша, ни его абортирования, что вполне соответствует результатам опытов *in vivo* [3].

Третья группа подопытных крыс. Сходная с предыдущей, но несколько менее выраженная картина угнетения "псевдобеременности" выявлена на группе крыс (5 животных), получавших $5\beta(\text{H})$ -изомер $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5(\text{H})$ -дигидропрогестерона (III). В этой группе обнаружено относительно большее число животных, у которых выявлено только начало перестройки эндометрия за счет формирования невысоких ворсин с активным эпителием. Миоциты данной серии крыс электронно-

микроскопически (рис. 8) более всего сходны с миоцитами маток крыс второй опытной группы (рис. 7) и мало отличаются от миоцитов интактных крыс. Так, на рис. 8 представлен продольный ход нескольких миоцитов, а также цитоплазматический отросток фибропласта, которые расположены в плотной строме циркулярного слоя миометрия. Миоциты мало контактируют друг с другом, что сопоставимо с картиной, полученной для интактных животных (рис. 1 и 2).

Таким образом, $5\beta(\text{H})$ -аналог дигидропрогестерона с *цис*-сочленением колец А и В (III) обладает сходным антипрогестинным действием, но менее выраженным чем у его $5\alpha(\text{H})$ -*транс*-изомера (II) [3], особенно в отношении эндометрия.

*Исследование связывания
 $5\alpha(\text{H})$ - и $5\beta(\text{H})$ -стероидов (II) и (III) с белками
растворимой фракции матки крыс*

Известно, что некоторые антиэстрогены типа тамоксифена, взаимодействуют не только с известным рецептором эстрадиола (РЭ), но и со специфическим β -рецептором [10]. Можно было ожидать, что аналогичные связывающие центры будут присутствовать и в исследуемом случае, а их накопление будет результатом гестагенизации животных. Проведенное исследование матки крыс первой подопытной группы, получавших прогестинный препарат $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерон (I), показало отсутствие в них белков, сколько-нибудь заметно связывающих антипрогестинные препараты (II) и (III), меченные тритием. Таким образом, в цитозоле матки “псевдобеременных” крыс отсутствуют специфические связывающие центры для этих соединений.

ВЫВОДЫ

Поскольку в данном исследовании нас главным образом интересовало соотношение влияния на морфологию матки активного прогестина – $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерона (I) и его антагонистов – дигидросоединений (II) и (III), то схема формирования “псевдобеременности” была изменена по сравнению с принятой [6, 9], и вместо одновременного введения эстрогена и прогестина или введения одного только прогестина использовано их последовательное введение, при котором эстрогенизация требовалась для создания высокого уровня рецепторов прогестерона, а дальнейшее изменение морфологии матки обуславливалось только последовательным действием прогестина и антипрогестина. В результате проведенных экспериментов оказалось, что $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерон (I), как и следовало ожидать, воспроизвел полную морфологическую картину “псевдобеременности” с характерной для нее функциональной пролиферацией эндометрия и гипертрофией миометрия, вплоть до образования щелевых каналов, подтвердив

тем самым свою высокую прогестинную активность. Действие же антипрогестинов – *транс*- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5\alpha(\text{H})$ -дигидропрогестерона (II) и *цис*- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5\beta(\text{H})$ -дигидропрогестерона (III) оказалось не столь общим. Оба эти препарата практически продемонстрировали картину полной деградации гипертрофии миометрия, но их деградирующее влияние на эндометрий, особенно в случае *цис*-соединения (III), сказывалось в меньшей степени, оставляя признаки сохранения активности этой оболочки матки.

Учитывая, что в биохимическом эксперименте было установлено отсутствие в растворимой фракции цитозоля гестагенизированных крыс каких-либо специфических связывающих белков для препаратов (II) и (III), а также обнаруженное ранее их низкое сродство к рецептору прогестерона [5], можно предположить, что их антипрогестинное действие, во-первых, направлено в основном на миометрий и, во-вторых, что оно, скорее всего, связано с быстрым негеномным механизмом [11, 12]. Такое предположение несомненно требует проверки путем проведения специального эксперимента.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

В эксперименте использовался 17β -эстрадиол фирмы “Sigma” (США), а также $16\alpha,17\alpha$ -циклогексанопрогестерон (I), $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5\alpha(\text{H})$ -прегнан-3,20-дион (II) и $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5\beta(\text{H})$ -прегнан-3,20-дион (III), синтезированные в ИОХ РАН.

Для исследования связывания гидрированных пентаранов с белками растворимой фракции цитозоля матки “псевдобеременных” крыс были использованы синтезированные ранее [13] [$1,2,3',4'-^3\text{H}$]- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5\alpha(\text{H})$ -дигидропрогестерон (83 Ки/ммоль) и [$1,2,3',4'-^3\text{H}$]- $16\alpha,17\alpha$ -циклогексано- $5\beta(\text{H})$ -дигидропрогестерон (83 Ки/ммоль).

Формирование “псевдобеременности” и ее прекращение. Половозрелые крысы-самки весом 220–240 г подвергались эстрогенизации путем ежедневного в течение 4 сут введения 17β -эстрадиола (подкожно в дозе 1 мкг/животное в 0.1 мл раствора в подсолнечном масле). Затем все животные получали прогестинный препарат (I) ежедневно в течение 14 сут (подкожно в дозе 0.2 мг/животное в 0.25 мл раствора в подсолнечном масле). В дальнейшем животные были разбиты на три группы: первую группу (5 крыс) оставляли последние 4 сут без лекарственного воздействия; животные второй группы (6 крыс) получали в течение 4 сут антипрогестин (II) ежедневно внутримышечно в дозе 0.2 мг/животное в 0.2 мл раствора в подсолнечном масле; а животные третьей группы (5 крыс) получали в течение 4 сут антипрогестин (III) по той же схеме, что и вторая группа. Общая продолжительность эксперимента составляла 22 сут, что соответствует средней продолжительности беременности у крыс. Кроме них были использованы две интактные крысы, одна

крыса с беременностью 21 сут и одна крыса через 12 ч после спонтанных родов. Все подопытные животные были забиты под наркозом путем декапитации и у них были изъяты оба рога матки – один для гистологического и электронно-микроскопического, а другой – для биохимического исследования.

Биохимические исследования. Матки животных, подвергшихся обработке прогестинном (I), гомогенизировали в 10 мМ Трис-НСI-буфере (рН 7.5), содержащем 10 мМ КСI, 1 мМ ЕDТА, 1 мМ дитиотреит, 0.5 мМ фенилметилсульфонилфторид и 30% глицерина. Все процедуры производили при 0–4°C. Полученную после центрифугирования при 50000 *g* в течение 1 ч надосадочную фракцию (цитозоль) с концентрацией белка 5–8 мг/мл использовали немедленно. Для анализа взаимодействия исследуемых соединений с белками аликвоты цитозоля (100 мкл) инкубировали в течение 20 ч с ~6 МБк 5(Н)-стероидов (II) и (III) в ³Н-форме в присутствии варьирующих концентраций одноименных немеченых соединений. Разделение связанной белком и несвязанной форм лигандов проводили с помощью активированного угля, покрытого декстраном, в течение 5 мин. После центрифугирования в аликвотах надосадочной жидкости измеряли содержание радиоактивности с эффективностью около 20%. Анализ лиганд-белкового взаимодействия проводили как описано ранее [14].

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 99-03-33033).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Камерницкий А.В., Левина И.С. // Хим.-фарм. журн. 1991. № 10. С. 4–16.

2. Левина И.С., Никитина Г.В., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В. // Изв. АН. Сер. хим. 1995. № 3. С. 564–568.
3. Карева Е.Н., Камерницкий А.В., Левина И.С., Кирпичникова Н.В., Куликова Л.Е., Подвальнюк В.В. // Бюлл. эксперим. биол. мед. 2001. Т. 131. С. 403–405.
4. Hurd C., Moudgil V.K. // Biochemistry. 1988. V. 27. P. 3618–3623.
5. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Левина И.С., Куликова Л.Е., Камерницкий А.В., Шевченко В.П. // Бюлл. эксперим. биол. мед. 2001. Т. 131. С. 293–296.
6. MacKenzie L.W., Cole W.C., Garfield R.E. // Acta Physiol. Hungarica. 1985. V. 65. P. 461–472.
7. Garfield R.E. // Basic Mechanisms Controlling Term and Preterm Birth / Ed. K. Chwalish, R.E. Garfield. Berlin; Heidelberg; N.Y.; London; Paris; Tokyo; Hong Kong; Barcelona; Budapest: Springer-Verlag, 1993. P. 1–28.
8. Garfield R.E., Puri C.P., Csapo A.I. // Am. J. Obstet. Gynecol. 1982. V. 142. P. 21–27.
9. Risek B., Klier F.G., Phillips A., Hahn D.W., Gullila N.B. // J. Cell Sci. 1995. V. 108. P. 1017–1032.
10. Kuiper G.J.M., Carlsson B., Grandien K., Enmark E., Haggblad J., Nilsson S., Gustafsson J.-A. // Endocrinology. 1997. V. 138. P. 863–870.
11. Falkenstein E., Meyer C. // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1996. V. 229. P. 86–89.
12. Schmidt B.M., Gerdes D., Feuring M., Falkenstein E., Christ M., Wehling M. // Front Neuroendocrinol. 2000. V. 21. P. 57–94.
13. Shevchenko V.P., Nagaev I.Yu., Potapova A.V., Myasoedov N.F., Kamernitsky A.V., Levina I.S., Kulikova L.E., Smirnov A.N. // J. Labelled. Compounds Radiopharm. 1998. V. 41. P. 919–925.
14. Смирнов А.Н., Покровская Е.В., Шевченко В.П., Левина И.С., Камерницкий А.В. // Биоорг. химия. 1999. Т. 25. С. 774–781.

Morphological Changes in Rat Uterus Tissues under the Action of Progestins and Antiprogestins of the Pregna-D'-pentaran Series

A. V. Kamernitsky^{##}, I. S. Levina^{*}, L. E. Kulikova^{*}, A. P. Milovanov^{**}, A. S. Khalanskii^{**}, V. I. Altukhova^{**}, A. N. Smirnov^{***}, E. V. Pokrovskaya^{***}, and V. P. Shevchenko^{****}

[#]Phone: +7 (095) 137-7331; fax: +7 (095) 135-5328; e-mail: li@ioc.ac.ru

^{*}Zelinsky Institute of Organic Chemistry, Russian Academy of Sciences, Leninskii pr. 47, GSP-1 Moscow, 117913 Russia

^{**}Research Institute of Human Morphology, Russian Academy of Medical Sciences, ul. Tsyurupy 3, Moscow, 117418 Russia

^{***}Biological Faculty, Moscow State University, Vorob'evy gory, Moscow, 119899 Russia

^{****}Institute of Molecular Genetics, Russian Academy of Sciences, pl. Akademika Kurchatova 46, Moscow, 123182 Russia

Changes in the uterus morphology of mature female rats were studied on the model of pseudopregnancy after treatment with the progestin 16 α ,17 α -cyclohexanoprogesterone (PR) and the antiprogestins 5 α (H)-16 α ,17 α -cyclohexano-4,5-dihydroprogesterone (APR1) and 5 β (H)-16 α ,17 α -cyclohexano-4,5-dihydroprogesterone (APR2). The rats were preliminarily estrogenized with 17 β -estradiol at a dose of 1 μ g/(animal day) for 4 days and then treated with PR at a dose of 0.2 mg/(animal day) for 14 days. The first group was then left without any treatment, whereas APR1 and APR2 were injected at the dose of 0.2 mg/(animal day) for 4 days to the animals of the second and the third groups, respectively. Light and electron microscopy of the uterus preparations demonstrated that the PR action provoked a complete pseudopregnancy picture characterized by the endometrium functionalization and the myometrium hypertrophy. Subsequent treatment with APR1 and APR2 caused the hypertrophy to cease, which had a more pronounced effect in the case of APR1. At the same time, some indications of the endometrium functionalization remained observable after treatment with APR1 and APR2. The specific binding sites for ³H-labeled APR1 and APR2 were absent from the uterus cytosol for the rats gestagenized with PR. The English version of the paper: *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, 2002, vol. 28, no. 3; see also <http://www.maik.ru>.

Key words: antiprogestins, uterus morphology, pregna-D'-pentarans, progestins, pseudopregnancy