

## ACŢIUNEA HEXESTROL-DI-(N)-PROPIL-ETERULUI ÎN COMPARAŢIE CU ALTE SUBSTANŢE ESTROGENE

I. Kun

După *Buu-Hoi* şi colab. (1950), la compuşii de tipul hexestrolului eterificarea reduce considerabil activitatea biologică. Deoarece multe substanţe cu acţiuni estrogenice slabe (aşa-numiţii „impeded estrogens“, *Huggins* şi *Jensen*, 1955) manifestă proprietăţi antiestrogenice faţă de estrogenii naturali cu efect puternic, s-ar putea presupune o astfel de proprietate şi la eterii de hexestrol. Pornind de la aceste considerente ne-am propus să studiem eterul di-(n)-propilic al hexestrolului, atât sub aspectul intensităţii acţiunii estrogenice, cât şi al unui eventual efect antiestrogen. Substanţa a fost sintetizată la Institutul de chimie Cluj-Napoca, de către colectivul condus de dr. doc. F. *Hodoşan*. \*

---

\* Autorul mulţumeşte pe această cale tovarăşului dr. doc. F. *Hodoşan* pentru substanţa pusă la dispoziţie

Cercetările au fost efectuate pe șobolance și șoareci ovariectomizați, cu testul Allen-Doisy și testul greutateii uterine. Atât substanța de cercetat, cât și cele de referință (estradiolul, substanța Merck și hexestrolul) au fost dizolvate în alcool benzilic și diluate apoi cu apă distilată sau ulei de floarea soarelui.

În testul Allen-Doisy, substanțele au fost administrate o singură dată, în injecții s.c. Un lot de animale a fost tratat cu substanța de cercetat, al doilea lot cu substanța de referință, iar al treilea cu ambele, administrând substanțele la locuri diferite în țesutul subcutanat.

Frotiurile vaginale au fost recoltate la 24, 48, 56, 72 de ore după administrare și colorate cu hemalaun — fuxină acidă — verde de lumină. Am considerat pozitive acele frotiuri care au prezentat un aspect corespunzător preestrului sau estrului, chiar în prezența citorva leucocite pe cimp. În cazurile când această stare a persistat, am continuat urmărirea frotiului pînă la reparația aspectului diestral.

Testul greutateii uterine s-a efectuat pe loturi de cîte 5 animale ovariectomizate. Greutatea uterină a animalelor tratate cu substanța de cercetat a fost comparată cu cea a lotului martor, injectat numai cu apă distilată, cu a lotului tratat cu substanța de referință (estradiol), precum și cu cea a lotului care a primit ambele substanțe în dozele respective. Substanța de cercetat și cea de referință au fost administrate zilnic, timp de 3 zile, la aceeași oră. Concomitent am recoltat și frotiuri vaginale. La 24 de ore după ultima injecție animalele au fost sacrificate, uterele prelevate, fiind cîntărite în stare umedă cu balanța de torsionare. Am determinat greutatea uterină relativă, raportată la 100 g corp. Semnificația diferențelor dintre diferitele loturi am calculat-o cu testul *t* al lui Student.

### Rezultate

În testul Allen-Doisy, efectuat pe șobolance, am comparat acțiunea produsului cercetat cu două substanțe de referință: estradiol (OD) și hexestrol (HO).

Estradiolul, administrat în doze de 0,5, 1,0, 5, 10 și 100 microg/kg la 4, 7, 4, 14 respectiv 10 animale, s-a dovedit activ deja în doza de 1 microg/kg, doza eficientă medie a fost în jur de 5 microg/kg, iar doza de 100 microg/kg a provocat estru la fiecare animal.

Hexestrolul, utilizat în doze de 1, 2, 100 și 200 microg/kg, a fost eficient în doza de 1 microg/kg, iar în ultimele două doze a provocat stare de estru și preestru-estru fiecărui animal injectat.

Eterul *n-propilic* de hexestrol a fost cercetat în doze de 1, 4, 40, 100, 200, 300, 500, 1000, 2000 și 4000 microg/kg, pe loturi de cîte 4—5 animale. Doza minimă în care substanța a manifestat activitate estrogenă a fost de 300 microg/kg, doza activă medie în jur de 2000 microg/kg, iar 4000 microg/kg a indus la fiecare animal starea de estru.

Substanța de cercetat, în doze de 1, 2, 4, 8, 10, 40, 80, 100 și 1000 microg/kg, administrată în combinație cu estradiol (1, 2 și 10 microg/kg) n-a manifestat efect antiestrogen net, cu excepția — poate — a asocierii dozei de 1 microg/kg din ambele substanțe. Această doză a estradiolului fiind însă la limita eficacității, este greu de afirmat că ar fi cazul unui

antagonism real. În dozele mai mari substanța de cercetat a manifestat sinergism cu estradiolul.

Rezultatele obținute în testul Allen-Doisy efectuat pe șoarece concordă cu datele înregistrate la șobolance. Astfel, acțiunea estradiolului, injectat în doză de 50 microg/kg (în care a provocat estru la 5 din 7 animale), n-a fost contracarată de eterul de hexestrol utilizat în doză de 1000 microg/kg, din contra, administrarea concomitentă a prelungit estrul cu câteva ore față de lotul tratat numai cu OD. Substanța de cercetat, administrată singură în doza amintită n-a manifestat efect estrogenic la această specie (la 6 respectiv 7 animale).

*Testul greutății uterine la șobolance.* Substanța de referință, *estradiolul*, în doze de 3 ori 5 microg/kg a crescut semnificativ greutatea organului, de cca două ori și jumătate față de lotul martor, adică de la 50,2 la 126,8 mg/100 g ( $0,01 > p > 0,001$ ). *Eterul de hexestrol*, în doze de 3 ori 300 microg/kg a dublat ponderea uterului, crescînd-o de la 50,2 la 99,2 ( $0,02 > p > 0,01$ ).

Administrarea concomitentă a OD-lui și a eterului de hexestrol, în dozele indicate mai sus, a dus la creșterea și mai marcată a ponderii uterine, de la 50,2 la 157,4 ( $p > 0,001$ ), adică la o valoare triplă față de martori.

Substanța de cercetat, în doze mai mici, de 3 ori 100 microg/kg n-a modificat semnificativ greutatea uterului față de martori.

Din froiturile vaginale recoltate concomitent a reieșit că eterul de hexestrol (3 ori 300 microg/kg), asociat la OD, a grăbit apariția estrului cu 1 zi, față de animalele tratate numai cu OD.

#### Discuții și concluzii

În ambele teste utilizate s-a dovedit că eterul di-(n)-propilic de hexestrol posedă proprietăți estrogenice, dar mult mai slabe decît OD-ul sau HO-ul. În testul Allen-Doisy, efectuat pe șobolance, substanța a fost activă deja în doză de 300 microg/kg, avînd DE 50 în jur de 2000 microg/kg; a manifestat efect uterotrop la aceeași specie în doza de 3 ori 300 microg/kg. Nu s-a putut pune în evidență în mod cert o eventuală acțiune antiestrogenică a substanței.

Rezultatele noastre confirmă datele din literatură referitoare la scăderea intensității acțiunii estrogenice în urma eterificării (*Van der Noot*, 1949, *Buu-Hoi*, 1950, *Jayle*, 1957), în timp ce esterificarea duce de obicei la prelungirea efectelor substanțelor estrogenice (*Goodman și Gilman*, 1966). Scăderea eficacității nu înseamnă în mod obligator apariția unui efect cu caracter antiestrogen, așa cum arată și rezultatele de față.

*Sosit la redacție: 23 noiembrie 1974.*

#### Bibliografie

1. *Buu-Hoi N. P.* și colab.: Bull. Soc. Chim. Biol. (1950), 32, 3—4, 255;
2. *Dorfman R.*: Methods in hormone research, vol. II, Academic Press, New York—London, 1962;
3. *Evans, D. D.* și colab.: J. Pharm. Pharmacol. (1964), 16, 717;
4. *Goodman L. S., Gilman A.*: The pharmacological basis of therapeutics, MacMillan Comp. New York, London, Toronto, 1966;
5. *Jayle M. F.* și colab.: Berichte Phys. Pharm. (1958), 201, 1, 103;
6. *Van der Noot G. W.* și colab.: Exp. Med. III, (1950), 1525.