

© Масіброда Н.Г.

УДК: 612.015.3:577.175.64:616-008

Масіброда Н.Г.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МЕТАБОЛІЗМ ЕСТРОГЕНІВ. ФАКТОРИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ ПОРУШЕННЮ ОБМІНУ ЕСТРОГЕНІВ

Резюме. Стероїдні гормони є ліофільними (тобто розчинними в жирах) з'єднаннями молекул, які виводяться з організму у водорозчинному стані. Процес перетворення (детоксикації) гормонів проходить у два етапи. На першому етапі естрогени піддаються трансформації за допомогою ферментів групи цитохром Р450, що призводить до утворення проміжних продуктів (2-гідрокси, 16-гідрокси, 4-гідрокси естрогенів). Найбільш сприятливим шляхом руйнування жіночих статевих гормонів у період до менопаузи є шлях, який приводить до утворення 2-гідрокси естрогенів, оскільки вони не здійснюють проліферативної дії на клітини. Домінування 16-гідрокси естрону над 2-гідрокси естрогенами є свідченням високого ризику розвитку раку матки та молочної залози. Оксидантний стрес сприяє утворенню більш активних і агресивних метаболітів естрогенів. Метилування та сульфатація також використовуються для детоксикації естрогенів. Серйозні порушення в обміні статевих гормонів зумовлені наявністю та поєднанням таких факторів: поліморфізм генів, стреси, дефіцит вітамінно-мінеральних компонентів та білка, паління, гіподинамія, ожиріння, пестициди, прийом гормональних контрацептивів або жіночих статевих гормонів з лікувальною метою.

Ключові слова: естрогени, детоксикація, фактори.

У розвитку таких захворювань як міома матки [Са-вицкий, Савицкий, 2000; Ефремова и др., 2002; Корчинська, 2012], ендометріоз [Бенюк, Усевич, 2007], гіперплазія ендометрія [Сидорова и др., 2006], фіброзно-кістозна мастопатія [Мустафин, 2009], рак матки і молочної залози ключову роль відіграють порушення гормонального стану в організмі жінки. Підвищення концентрації естрогенів та їх метаболітів є основою цих змін. На початку ці порушення носять функціональний характер. Функціональний дисбаланс проявляється в вигляді незначних симптомів і особливо не турбують жінку. Тривалий вплив домінування естрогенів може визвати структурні зміни які проявляються вище названими захворюваннями.

Метою дослідження є аналіз функціонального метаболізму естрогенів, факторів, котрі порушують ці процеси та визначення профілактичних аспектів проблеми гіперестрогенних станів.

Жіночі статеві гормони в основному синтезуються в яєчниках і жировій тканині та надходять у системний кровотік. У системному кровотоці більша частина естрогенів зв'язана з білком SHBG, який транспортує статеві гормони, і лише невелика частина естрогенів знаходиться у вільному стані (вільна фракція). Біологічно активною є тільки вільна фракція гормону. Зв'язані гормони в разі зростання потреби в них мобілізуються із зв'язаного стану і перетворюються на вільну фракцію. Збільшення концентрації SHBG знижує біологічну доступність гормону для тканин, а зниження його концентрації навпаки підвищує біологічну доступність гормонів. Синтезується SHBG у печінці і швидкість його синтезу визначається різними чинниками. Істотно підвищують синтез цього гормону: тиреоїдні гормони; естрогени (особливо естрадіол); зниження концентрації андрогенів; пролонгований стрес; старіння; харчування з високим вмістом вуглеводів.

І навпаки, концентрація SHBG може знижуватися при:

підвищенні рівня андрогенів; ожирінні; підвищенні рівня пролактину; підвищенні концентрації гормону росту; при прийомі прогестинів і глюкокортикоїдів; в період менопаузи [Bhagavan, 2002].

Вільна фракція естрогенів може легко проникати через клітинну мембрану, а далі в ядро клітини завдяки своїй ліофільності. Саме в ядрі клітини локалізовані рецептори до естрогенів і прогестерону. Фіксуючись на своєму ядерному рецепторі, гормони утворюють гормон-рецепторний комплекс, який ініціює активацію або пригнічення певних генів, що, у свою чергу, викликає прискорення або ослаблення синтезу білків, які кодуються цими генами. Зміна концентрації певних білків усередині клітини викликає зміну фізіології і функції цієї клітини. Після того, як молекула естрогенів зробила свій вплив на клітину, вона повинна бути зруйнована і виведена з організму. Як було сказано вище, стероїдні гормони являють собою ліофільні (тобто розчинні в жирах) з'єднання молекул, які неможливо вивести з організму, якщо не перевести їх у водорозчинний стан. І з цією метою організм застосовує такий же арсенал ферментів, який він використовує для детоксикації ксенобіотиків (чужорідні сполуки, які поступають в організм із зовнішнього середовища).

Процес перетворення (детоксикації) гормонів проходить у два етапи. На першому етапі естрогени піддаються трансформації за допомогою ферментів групи цитохром Р450, що призводить до утворення проміжних продуктів (2-гідрокси, 16-гідрокси, 4-гідрокси естрогенів).

Найбільш оптимальним шляхом руйнування жіночих статевих гормонів у період до менопаузи є шлях, який приводить до утворення 2-гідрокси естрогенів. Цей метаболіт утворюється в результаті впливу на естрадіол або естрон цитохрому Р450 1A2 і характеризується слабкою естрогенною дією (приблизно 48% активності естрадіолу). Саме у зв'язку з цим 2-гідрокси естрогени не здійснюють проліферативної дії на клітини.

Якщо естрогени піддаються впливу цитохрому P450 3A4, це призводить до утворення 16-гідрокси естрону або 16-гідрокси естрадіолу. 16-гідрокси естрадіол є нічим іншим, як естріолом. На відміну від 2-гідрокси естрогенів 16-гідрокси естрон більш активний, ніж естрон. Активність цього метаболіту в 8 разів перевищує активність естрадіолу, тому високі темпи його утворення в організмі жінки викликає стан гіперестрогенемії, незважаючи на нормальну концентрацію естрадіолу в крові. Таким чином зниження співвідношення 2-гідрокси естрону до 16-гідрокси естрону, тобто домінування 16-гідрокси естрону над 2-гідрокси естрогенами є свідченням високого ризику розвитку раку матки та молочної залози [Muti et al., 2000].

Естріол на відміну від 16-гідрокси естрону має дуже слабку естрогенну активність. Однак в організмі можливе перетворення естріолу в 16-гідрокси естрон. Хімічно 16-гідрокси естрон є окисленою формою естріолу, тому окислення естріолу є ще одним шляхом утворення 16-гідрокси естрону. Клінічні спостереження показали, що у жінок в стані оксидантного стресу відзначаються більш низькі значення естріолу, ніж у групі пацієнток без оксидантного стресу [Примаць, Суханова, 2008]. Таким чином, оксидантний стрес може сприяти утворенню більш активних і агресивних метаболітів естрогенів.

Але існує ще один, найнебезпечніший шлях перетворення естрогенів. Якщо на естрогени діє цитохром P450 1B1, то в результаті утворюються 4-гідрокси естрогени і, не дивлячись на відносно низьку їх активність (приблизно 79% активності естрадіолу), вони володіють генотоксичною дією (тобто ушкоджують ДНК) і викликають ракове переродження клітини. Механізм мутагенної дії цих метаболітів пов'язаний з тим, що вони видаляють пуринову основу з нитки ДНК, тим самим формуючи точкову мутацію в цій ділянці ДНК. Тому саме ці метаболіти є причиною розвитку доброякісних і злоякісних новоутворень матки, молочної залози і яєчників. Це підтверджують дослідження біоптатів молочної залози поза зоною ураження пухлиною у жінок з раком молочної залози. Встановлено, що концентрація 4-гідрокси естрогенів поза ураженої області у цих пацієнтів в 3 рази перевищує концентрацію цього метаболіту в тканині молочної залози жінок контрольної групи. Автори досліджень припускають, що 4-гідрокси естрогени ініціюють процеси ракової трансформації тканини молочної залози і можуть бути передвісниками розвитку раку [Rogan et al., 2003; Liehr et al., 1996]. За даними інших дослідників, 4-гідрокси естрогени є причиною розвитку раку передміхурової залози [Cavalieri et al., 2002].

Після проходження 1 етапу детоксикації у 2-гідрокси і 4-гідрокси метаболітів жіночих статевих гормонів є два шляхи виведення: або перетвориться на семіквінони, в речовини, які володіють генотоксичною дією, або за допомогою метилування перетвориться на 2 і 4 метокси-естрогени, речовини абсолютно нешкідливі

для організму. Шлях, по якому відбудеться перетворення естрогенів, залежить від кількості вільних радикалів, які утворюються в організмі. На рівень оксидантного стресу впливає паління, надмірне фізичне навантаження, вплив токсичних сполук, дефіцит нутрієнтів та ін.). При цьому утворюються агресивні семіквінони: із 2-гідрокси естрогенів утворюються 2,3 семіквінони, а з 4-гідрокси естрогенів утворюються 3,4 семіквінони. З семіквінонів відповідно утворюються 2,3 та 3,4 квінони. Квінони є дуже реакційними молекулами, які здатні ковалентно зв'язуватися з ДНК і таким чином порушувати його структуру. Встановлено, що 2,3 квінони, які утворилися в результаті 2-гідроксилювання, проходять метилування і кліренс їх швидший, ніж 3, 4 квінонів. Продукти 4-гідроксилювання більше підлягають окисленню і утворенню більшої кількості небезпечних квінонів [Bland, 2003]. Іншою причиною цих відмінностей є те, що 3,4 естроген квінони більш стабільні, менш реактивні, ніж 2,3 естроген квінони, тому вони можуть без перешкод дифундувати від місця утворення до тканин мішеней. Також 3,4 квінони, на відміну від 2,3 квінонів, можуть викликати пошкодження нитки ДНК або взаємодіяти з іншими ядерними угрупованнями (тимоловими, імідазолловими, аміновими) з утворенням додаткових продуктів [Tabakovik et al, 1996]. Якщо у жінки низький оксидантний стрес і це поєднується з достатньо високою ємністю процесів метилування, тоді у неї утворюються нешкідливі метоксиестрогени.

Метилування - це біохімічна реакція, в результаті якої до якого-небудь субстрату (наприклад естрогенів) за допомогою ферменту катехол-О-метил трансферази фіксується метилова група, яка хімічно може бути представлена у вигляді формули - CH₃. Універсальним донором метилових груп в організмі є s-аденозин метіонін. Ця молекула утворюється в результаті взаємодії амінокислоти метіоніну з молекулою АТФ. Після того, як s-аденозин метіонін віддає метилову групу, він перетворюється на s-аденозин гомоцистеїн, а в подальшому в гомоцистеїн). Гомоцистеїн перетворюється в організмі в метіонін за допомогою ферменту метіонін синтази. Кофактором цього ферменту є метилкоболамін (метилована форма вітаміну В12). У свою чергу, метилкоболамін отримує метилову групу від 5-метилтетрагідрофолата (метилована форма фолієвої кислоти). А 5-метилтетрагідрофолат утворюється з 5,10-метилентетрагідрофолата за допомогою ферменту 5-метилтетрагідрофолат редуктази. Кофактором цього ферменту є вітамін В2. Таким чином, факторами перетворення гомоцистеїну в метіонін є наявність вітаміну В12, В2 та фолієвої кислоти. Метилування досить уразливий метаболічний процес, на який впливає багато факторів, на яких ми зупинимось дещо нижче.

Існує ще один шлях перетворення гомоцистеїну - це шлях перетворення останнього в цистеїн і в подальшому в таурин. Цистеїн також необхідний для детоксикації. З одного боку він є лімітуючою амінокислотою

для синтезу глутатіону. Глутатіон трипептид (глутамінова кислота, гліцин і цистеїн) є однією з ключових молекул антиоксидантного захисту організму і процесів детоксикації. З іншого боку, цистеїн є джерелом неорганічних сульфатів, які використовуються для реакції другої фази детоксикації - реакції сульфатації. Сульфатація також використовується для детоксикації естрогенів. Перетворення гомоцистеїну таким шляхом потребує таких кофакторів: серин, вітамін B6 і магній.

Після перетворення на метоксіестрогени, жіночі статеві гормони зв'язуються з сульфатами або глюкуроноювою кислотою в печінці і з жовчю залишають організм. Порушення процесів сульфатації і глюкуронізації можуть істотно порушувати детоксикацію естрогенів і збільшувати ризик захворювань жіночої репродуктивної сфери. Так, за даними досліджень, зниження активності сульфотрансферази у тканині ендометрія збільшує ризик злоскісних новоутворень ендометрія. Сульфотрансфераза є ферментом, який переносить неорганічні сульфата на речовини, що підлягають детоксикації, зокрема естрогени. І навпаки, при підвищенні активності сульфатази, ферменту, який відщеплює сульфати від зв'язаних естрогенів, відбувається істотне збільшення ризику карцином ендометрію. Це пов'язано з підвищенням тканинної концентрації вільних естрогенів [Utsunomiya et al., 2004]. Інші дослідники показали, що процес глюкуронізації в тканині молочної залози відіграє ключову роль у канцерогенезі в цьому органі [Guillemette et al., 2004].

Після того, як естрогени зв'язалися із сульфатами або глюкуроноювою кислотою, вони декретуються печінкою, з жовчю попадають у кишківник і зі стільцем залишають організм. Якщо у жінки є дисбіоз та (або) вона споживає недостатню кількість клітковини, то кишкова флора утворює фермент b-глюкуронідазу, який відщеплює глюкуронову кислоту від детоксикованих естрогенів. Це відбувається тому, що основним субстратом життєдіяльності для бактерій кишківника є клітковина. У разі її дефіциту бактерії забирають глюкуронову кислоту. Естрогени, залишившись без глюкуронової кислоти, набувають можливість знову проникнути в організм через стінку кишківника і таким чином збільшують загальну кількість естрогену в організмі. Але більш драматичний сценарій розвивається тоді, коли 2 молекули естрогенів, позбавлені глюкуронової кислоти, опинившись поруч, за допомогою ферментативних реакцій в кишківнику "зшиваються". Утворивши одну молекулу, яка, всмоктуючись, впливає на гормон залежні тканини, дає спотворений сигнал клітинам, порушуючи їх нормальний процес поділу.

Таким чином, клітковина позитивно впливає на метаболізм естрогенів. Так вона має здатність утримувати на своїй поверхні естрогени і перешкоджає їх зворотному всмоктуванню з просвіту кишківника. Цей факт підтверджують дослідження, які свідчать про те, що жінки на вегетаріанському харчуванні мають більш високу екскрецію гормонів зі стільцем і тому більш низький

рівень естрогенів в системному кровотоці [Goldin et al., 1982]. Найбільшою здатністю втримувати естрогени в кишківнику характеризується клітковина насіння льону та сої.

Фактори, які сприяють порушенню обміну естрогенів

Проаналізувавши метаболізм естрогенів, ви погодитесь із думкою, що це складний, тонкий і достатньо вразливий процес. Існує велика кількість факторів, які можуть визвати серйозні порушення в обміні статевих гормонів.

Найбільш важливі із них наступні.

1. *Генетичні*, гени які кодують ферменти першої та другої фаз детоксикації (MTHFR, COMT, CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 3A4 та ін.): поліморфізм гена (генетична особливість), який кодує MTHFR (метилтетрагідрофолат редуктаза) - ключовий фермент процесів метилування. При цьому активність цього ферменту істотно знижується, що призводить до зниження синтезу 5-метилтетрагідрофолата, що, в свою чергу порушує перетворення гомоцистеїну в метіонін - субстрат для утворення s-аденозин метіоніну, універсального донора метилових груп в організмі; поліморфізм гена, який кодує катехол-O-метил трансферазу (COMT) - фермент, що переносить метилову групу з s-аденозин метіоніну (універсального донора метилових груп) на молекулу субстрату [Davling et al., 2001]. Зниження активності ферменту, викликаного генетичними особливостями, може істотно гальмувати процес метилування жіночих статевих гормонів [Zhu, 2002]; цитохром P450 1A1 (CYP 1A1) бере участь у синтезі 2-гідрокси естрогенів. Тому поліморфізм, який призводить до зниження його активності, може викликати недостатню продукцію цього метаболіту, що, у свою чергу, підвищує ризик розвитку гормон залежних пухлин у жінки; цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) бере участь в утворенні 16-гідрокси естронолу, метаболіту, активність якого в 8 разів перевищує активність естрадіолу. Поліморфізм гена, що кодує цей фермент, викликає більш високу його активність та призводить до зростання концентрації цього метаболіту, що може сприяти розвитку захворювань, пов'язаних з гіперестрогенемією; цитохром P 450 1B1 (CYP 1B1) каталізує перетворення естрогенів в генотоксичні 4-гідроксиестрогени, тому його поліморфізм підвищує активність цього ферменту та збільшує ризик злоскісних новоутворень матки, молочної залози, яєчників.

Генетичні дослідження, що дозволяють виявити особливості ферментативних систем жінки, які відповідають за перетворення стероїдних гормонів, дали б можливість підбору більш індивідуальної терапії. Висока вартість цих досліджень недоступна для більшості пацієнток. Ми сподіваємось, що швидкий розвиток генетичних досліджень у найближчий час дасть можливість їх широкого використання в клінічній практиці.

2. *Стреси*. Стреси супроводжуються утворенням великої кількості адреналіну і норадреналіну. Для детоксикації катехоламінів, також як і для детоксикації естро-

генів, необхідні метилові групи. Адреналін і норадреналін більш небезпечні для організму, ніж естрогени, так як їх накопичення в організмі може призвести до порушення вітальних функцій організму (артеріальна гіпертензія, порушення серцевого ритму), у той час, як накопичення естрогенів є більш небезпечним в довгостроковій перспективі. Саме тому метилування не достатньо для детоксикації естрогенів. Ситуація погіршується, якщо жінка вживає недостатню кількість вітамінів В2, В6, фолієву кислоту, магній, метіонін.

3. *Дефіцит вітамінно-мінеральних компонентів* також порушує метаболізм естрогенів. Це пов'язано з тим, що багато вітамінів і мінерали є кофакторами ферментів, які беруть участь у процесах перетворення жіночих статевих гормонів в організмі. При відсутності таких кофакторів ферментативні системи дають збій, що, у свою чергу, призводить до накопичення естрогенів. Це підтверджують і наукові дослідження. Так, низький рівень б-каротину [Toba et al., 1997], фолієвої кислоти, лікопену [Nagata et al., 1999], селену [Lou et al., 1995] збільшує ризик розвитку дисплазій шийки матки. Дефіцит вітамінів В6, В12 і фолієвої кислоти може істотно загальмувати процеси метилування в організмі.

4. *Дефіцит білка*, викликаний недостатнім його споживанням або порушенням процесів його перетравлення або всмоктування, призводить до виснаження запасів метіоніну, що, у свою чергу, призводить до зменшення концентрації s-аденозин метіоніну - універсального донора метилових груп в організмі. Падіння концентрації субстрату, який віддає метилову групу, призводить до того, що естрогени не отримують її і починають перетворюватися конкурентними шляхами, таким, як утворення семіквінонів та починають накопичуватися в організмі.

5. *Куріння* призводить до зниження активності цитохрому Р-450 1А2, який відповідальний за перетворення естрогенів в 2-гідрокси естрогени, нетоксичні метаболіти для жінок у період до менопаузи. Крім того, куріння потенціює оксидантний стрес, що сприяє перетворенню 2-гідрокси і 4-гідрокси естрогенів в 2 і 4 семіквінони і квінони, які мають канцерогенну дію на тканину матки, молочної залози і яєчників. Ще одним негативним ефектом куріння є виснаження запасів глутатіону. Це пов'язано з тим, що тютюновий дим містить бензопірен, канцероген, який інактивується за допомогою глутатіона. Як було зазначено вище, глутатіон зв'язує канцерогенні метаболіти естрогенів - квінони.

6. *Прийом гормональних контрацептивів або жіночих статевих гормонів* з лікувальною метою. На жаль, більшість гормональних препаратів має синтетичну природу, а останні перетворюються в організмі в сполуки з потенційною канцерогенною дією. Екзогенні естрогени проходять метаболізм в основному генотоксичним шляхом та блокують основні ферменти детоксикації [Zhang et al., 1999, Yao et al., 2002]. Дослідження показують, що ці зміни підвищують ризик розвитку захворювань

жіночої репродуктивної сфери і збільшують ризик раку молочної залози [Ross et al., 1992, Chen et al., 2000].

7. *Пестициди*. Це токсичні сполуки, які можуть надходити з їжею або інгаляційно під час їх використання у побуті (засоби від комах). Надходження їх в організм викликає блокування активності ферменту Р-450 1А2, який, як ми говорили вище, перетворює естрогени в нетоксичні метаболіти. Крім того, пестициди сприяють активації цитохрому Р450 3А4 і наслідком цієї активації буде накопичення в організмі жінки метаболіта з високою активністю - 16-гідрокси естронону. Накопичення цих метаболітів в тканинах приводить до розвитку передракових захворювань матки та молочної залози [Bradlow et al., 1995].

8. *Гормони в продуктах харчування*. На жаль, сільськогосподарські підприємства для збільшення виробництва м'яса все частіше використовують гормони, які, накопичуючись у тварин, потрапляють в організм з продуктами харчування. Так, у США в 70-ті роки щорічно для виробництва м'яса використовувалося 13 тонн гормонів. Для того, щоб викликати достатньо серйозні гормональні порушення, необхідні міліграми гормонів. Поступаючи в організм жінки, вони легко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту і взаємодіють з гормональними рецепторами матки, молочної залози, яєчників, викликаючи розвиток захворювань жіночої репродуктивної сфери.

9. *Ожиріння* сприяє накопиченню жіночих статевих гормонів в організмі. Причина цього лежить у тому, що жирова тканина містить велику кількість ферменту СYP 19 (ароматаза), який перетворює андрогени, які утворюються в наднирках, в естрогени.

10. *Фталати* - це токсичні сполуки, які виявляються у всіх предметах, що складаються з пластика (целофан, вироби з пластмаси, плівка для продуктів, поліетиленові пакети, освіжувачі повітря, поліролі, фарби, лаки та ін.). Це найбільш поширені ксенобіотики, що впливають на людський організм. Фталати можуть взаємодіяти з рецепторами естрогенів і активізувати їх, маскуючи і порушуючи дію естрогенів.

11. *Малорухливий спосіб життя*. Вивчено, що фізичні навантаження стимулюють 2 гідроксилування естрогенів та детоксикацію естрогенів у загальному [Matthews et al., 2004].

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розуміння тонких механізмів метаболізму естрогенів та ймовірних впливів на цей процес дає можливість уявити, що ж відбувається в організмі жінки, якщо вище наведені фактори таки порушують метаболізм естрогенів. На початкових етапах нічого загрозливого. Організм має достатній резерв компенсаторних можливостей, за допомогою яких він намагається сам відновити ці порушення. Причому в цей період у жінки немає ніяких скарг і під час огляду гінеколог не

знаходить патології. Тільки спеціальні лабораторні дослідження можуть виявити порушення на цьому етапі. Така стадія компенсації може перебігати досить довго і її тривалість залежить від компенсаторних можливостей організму жінки.

2. Компенсаторні можливості організму, у свою чергу, визначаються: генетичною схильністю, забезпеченістю вітамінами, мінералами, жирними кислотами, антиоксидантами, супутніми захворюваннями, харчуванням, фізичними навантаженнями та ін. Постійний вплив вище згаданих факторів рано чи пізно призведе до змін в організмі. У жінки з'являються перші скарги: болісні і рясні місячні, болі в грудях, пов'язані з місячними, поява ущільнень у молочній залозі, раптові коливання ваги і настрою. Ці симптоми неспецифічні, але вони можуть свідчити про стан гіперестрогенемії, тобто про надмірне накопичення естрогенів в організмі. Надмірна кількість естрогенів стимулює проліферацію (ділення) епітеліальних і стромальних клітин матки, прискорює процес поділу клітин молочної залози. А це, у свою чергу, може призвести до розвитку ендометріозу, фіброзно-кістозної мастопатії, фіброміом матки і поліпів ендометрію.

Стан гіперестрогенемії також сприяє інвазії папіломавірусної інфекції (HPV) в шийку матки і розвитку дисплазії. Це пов'язано з кількома чинниками. Насамперед естрогени мають антиапоптозну дію на епітеліальні клітини шийки матки, причому цей ефект не пов'язаний з їх мітогенною дією [Wang et al., 2004]. Крім цього, естрогени стимулюють експресію Е6 онкогена HPV 16, який, у свою чергу, зв'язується з геном супресії пухлини р53 і сприяє ослабленню його експресії за допомогою убіквітин-протеазної системи [Moodley et al., 2003]. Негативний ефект естрогенів на розвиток дисплазій пов'язаний ще й з тим, що вони пригнічують імунологічний дозвіл початкових ушкоджень слизової шийки матки, викликаних HPV, шляхом зниження експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I і II класів [von Knebel Doeberitz et al., 1997].

Враховуючи вище сказане, лікар має можливість доповнити стандартне лікування рекомендаціями функціональної медицини, які базуються на серйозних дослідженнях. Сподіваємось на використання колегами цих знань для профілактики найбільш частих гінекологічних захворювань у жінок старше тридцяти років.

Список літератури

- Бенюк В.А. Современный взгляд на лечение эндометриоза /В.А.Бенюк, И.А.Усевич //Мед. аспекты здоровья женщины. - 2007. - №1(4). - С. 7-9.
- Корчинська О.О. Сучасні аспекти етіопатогенезу та терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку. / О.О.Корчинська, Н.І.Телкова, У.В.Воложена //Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики - сімейної медицини. - 2012. - Т.1-2(15-16). - С. 7-13.
- Мустафин Ч.К. Дисгормональные болезни молочной железы. /Ч.К. Мустафин //Лечащий врач. -2009. - №11. - С. 7-10.
- Примаков А.В. Функциональный подход к лечению гормональных дисфункций у женщин. Клиническая монография /А.В.Примаков, А.А.Суханова. - Киев, 2008. - С. 16-20.
- Савицкий Г.А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. /Г.А.Савицкий, А.Г.Савицкий. - СПб.: ЭЛБИ, 2000. - 236 с.
- Сидорова И.С. Патология эндометрия при наличии миомы матки /И.С.Сидорова, Н.А.Шешукова, С.В.Закаблуква //Гинекология. - 2006. - Т.8, №4. -С. 14-18.
- Факторы окружающей среды и распространенность миомы матки /Е.Г.Ефремова, В.Н.Дунаев, В.Ф.Куксанов [и др.] //Санитарная гигиена. - 2002. - №9-10(5). - С. 35-37.
- A metabolite of equine estrogens, 4-hydroxyequilenin, induces DNA damage and apoptosis in breast cancer cell lines /Y.Chen, X.Liu, E.Pisha [et al.] //Chem. Res. Toxicol. - 2000. - Vol.13(5). - P. 342-50.
- Antipoptotic effects of estrogen in normal and cancer human cervical epithelial cells. /Q.Wang, X.Li, L.Wang [et al.] // Endocrinology. - 2004. - Vol.145(12). - P. 5568-79.
- Bhagavan N.V. Medical Biochemistry. 4 edition. Harcourt /Bhagavan N.V. - Academic Press, 2002. - 1060 p.
- Bland J. Improving Health Outcomes Through Nutritional Support for Metabolic Biotransformation /J.Bland /IFM. - 2003. - P. 111.
- Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated metabolism of catechol estrogens: comparison of wild-type and variant COMT isoforms /S.Dawling, N.Roodi, R.L.Mernaugh [et al.] //Cancer Res. - 2001. - Vol.15, 61(18). - P. 6716-22.
- Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk /R.K.Ross, Paganini-Hill, P.C.Wan [et al.] //J. Natl. Cancer Inst. - 2000. - Vol.92(4). - P. 328-332.
- Effects of pesticides on the ratio of 16/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk /H.L.Bradlow, D.L.Davis, G.Lin [et al.] //Environ. Health Perspect. - 1995. - Vol.103(suppl.7). - P. 147-150.
- Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women /B.R.Goldin, H.Adlercreutz, S.L.Gorbach [et al.] //New Engl. J. Med. - 1982. - Vol.307. - P. 1542-1547.
- Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:26alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. /P.Muti, H.L.Bradlow, A.Micheli [et al.] // Epidemiology. - 2000. - Vol.11(6). - P. 635-40.
- Inhibition of cellular enzymes by equine catechol estrogens in human breast cancer cells: specificity for glutathione S-transferase P1-1 /J.Yao, M.Chang, Y.Li [et al.] //Chem. Res. Toxicol. - 2002. - Vol.15(7). - P. 935-42.
- Estrogen metabolites and conjugation in different region of prostate of Noble rats treated with 4-hydroxyestradiol: implications for estrogen-induced initiation of prostate cancer / Cavalieri EL; Devanesan P; Bosland MC [et al.] //Carcinogenesis. - 2002. - Vol.23(2). - P. 329-33.
- Growth suppression and induction of heat-shock protein-70 by 9-cis beta-carotene in cervical dysplasia-derived cells / T.Toba, Y.Shidoji, J.Fujii [et al.] //Life Sci. - 1997. - Vol.61(8). - P. 839-45.
- Guillemette C. Metabolic inactivation of estrogens in breast tissue by UDP-glucuronosyltransferase enzymes: an overview /C.Guillemette, A.Belanger, J.Lepine //Breast cancer Res. - 2004. - Vol.6(6). - P. 246-54.
- Lou H. Relation between selenium and cancer of uterine cervix /H.Lou, R.Wu, Y.Fu //Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. - 1995. - Vol.17(2). - P. 112-4.
- Matthews C.E. Physical activity, body size, estrogen metabolism in women / C.E. Matthews, J.H. Fowke, Q. Dai [et al.] //Cancer Causes Control. -2004. - Vol.15(5).- P.473-81.
- Moodley M. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review /M.

- Moodley, J.Moodley, R.Chety, CS.Herington // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2003. - Vol.13(2). - P. 103-10.
- Oxidative transformation of 2-hydroxyestrone. Stability and reactivity of 2, 3-estrone quinone and its relationship to estrogen carcinogenicity /K.Tabakovic, W.B.Gleason, W.H.Ojala [et al.] //Chem. Res. Toxicol. - 1996. - Vol.9(5). - P. 860-5
- Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer / E.G.Rogan, A.F.Badawi, P.D.Devanesan [et al.] //Carcinogenesis. - 2003. - Vol.24(4). - P. 697-702.
- Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan /C.Nagata, H.Shimizu, H.Yoshikawa [et al.] //Cancer. - 1999. - Vol.81(7). - P. 1234-7.
- Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma / H.Utsunomiya, K.Ito, T.Suzuki [et al.] //Clin.Cancer Res. - 2004.-Sep 1, 10(17).-P.5850-6.
- The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autooxidizes an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxic 4-hydroxyequilenin-o-quinone /F.Zhang., Y.Chen, E.Pisha [et al.] //Chem. Res. Toxicol. - 1999. - Vol.12(2). - P. 204-213.
- von Knebel Doeberitz M. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer / M.von Knebel Doeberitz, D.Spitkovsky, R.Ridder /Verh. Dtsch. Ges. Pathol. - 1997. - Vol.81. - P. 233-9.
- Zhu B.T. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis /B.T.Zhu //Curr. Drug Metab. - 2002. - Vol.3(3). - P. 321-49.

Масиброда Н.Г.

МЕТАБОЛИЗМ ЕСТРОГЕНОВ. ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К НАРУШЕНИЮ ОБМЕНА ЕСТРОГЕНОВ

Резюме. Стероидные гормоны представляют собой липофильные (т.е. растворимые в жирах) соединения молекул, которые выводятся из организма в водорастворимом состоянии. Процесс преобразования (детоксикации) гормонов проходит в два этапа. На первом этапе эстрогены подвергаются трансформации с помощью ферментов группы цитохрома P450, что приводит к образованию промежуточных продуктов (2-гидрокси, 16-гидрокси, 4-гидрокси эстрогенов). Наиболее благоприятным путем разрушения женских половых гормонов в период до менопаузы есть путь, который приводит к образованию 2-гидрокси эстрогенов, так как они не осуществляют пролиферативного действия на клетки. Доминирование 16-гидрокси эстрогена над 2-гидрокси эстрогенами является фактором высокого риска развития рака матки и молочной железы. Оксидантный стресс способствует образованию более активных и агрессивных метаболитов эстрогенов. Метилирование и сульфатация также используется для детоксикации эстрогенов. Серьезные нарушения в обмене половых гормонов вызывают наличие и сочетание следующих факторов: полиморфизм генов, стрессы, дефицит витаминно-минеральных компонентов и белка, курение, гиподинамия, ожирение, пестициды, прием гормональных контрацептивов или женских половых гормонов с лечебной целью.

Ключевые слова: эстрогены, детоксикация, факторы.

Masibroda N.G.

THE METABOLISM OF ESTROGENS. FACTORS THAT VIOLATE METABOLISM OF ESTROGENS

Summary. Steroid hormones are lipophilic (ie fat-soluble) compound of molecules, that are removed from the body in the water-soluble state. There are two stages in a process of transformation (detoxification) hormones. At the first stage estrogens are transformed by enzymes of cytochrome P450, which leads to the formation of intermediate products (2-hydroxy, 16-hydroxy, 4-hydroxy estrogens). The most favorable way of the destruction of female sex hormones during menopause is that, which leads to the formation of 2-hydroxy estrogens, as they do not give proliferative effect to cells. The dominance of 16-hydroxy estrone over a 2-hydroxy estrogen is a high-risk factor of uterine cancer and breast cancer. Oxidative stress contributes to the formation of more active and aggressive estrogen metabolites. Methylation and sulfitation also are used for detoxification of estrogen. Existence and combination of following factors causes serious disturbances in the metabolism of sex hormones: gene polymorphism, stress, vitamin deficiency, mineral and protein components, smoking, physical inactivity, obesity, pesticides, taking hormonal contraceptives or female hormones for therapeutic purposes.

Key words: estrogen, detoxification, factors.

Стаття надійшла до редакції 15.04.2013 р.

Масиброда Наталья Григорівна - к.мед.н., доцент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; natalimasibroda@ukr.net.

© Стопінчук О.В.

УДК: 615.035.1

Стопінчук О.В.

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕТЛЬОВИХ ДІУРЕТИКІВ

Резюме. В статті проаналізована доступна інформація щодо порівняння фармакокінетичних, діуретичних та позадіуретичних ефектів петльових діуретиків. Зроблено висновки, що торасемід має певні фармакокінетичні переваги перед фуросемідом та етакриновою кислотою: незначний вплив їжі та стадії серцевої недостатності на швидкість та повноту всмоктування при пероральному прийомі; невисокий ступінь зв'язування з білком дає переваги у пацієнтів з гіпопротеїнемією; виражена біотрансформація у печінці зменшує ризик кумуляції при нирковій недостатності. Торасемід доказав вищу ефективність у пацієнтів з ХСН: достовірне зниження смертності, покращення функціонального класу ХСН, зменшення кількості та тривалості госпіталізацій. Отримані протилежні дані щодо порівняння ефективності фуросеміду та торасеміду при набряковому