

Гормоны и фитогормоны: польза и риски для печени

Ю.Б.Успенская, И.В.Кузнецова

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

В статье представлен обзор современных литературных данных по проблеме влияния препаратов женских половых гормонов и фитоэстрогенов на состояние печени.

Ключевые слова: женские половые гормоны, печень, эстрогены, прогестины, фитоэстрогены, изофлавоны.

Hormones, phytohormones and the liver: uses and risks

Yu.B. Uspenskaya, I.V. Kuznetzova

Summary

This article provides an overview of contemporary literature data on the problem of the influence of drugs female hormones and phytoestrogens on the liver.

Key words: female sex hormones, liver, estrogens, progestins, phytoestrogens, isoflavones.

Сведения об авторах

Успенская Юлия Борисовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р. мед. наук, проф., глав. науч. сотр. НИО женского здоровья НИЦ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова.

E-mail: ms_smitb@list.ru

Препараты женских половых гормонов и фитоэстрогены (ФЭ) широко применяются во всем мире. По некоторым оценкам, только комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с момента их появления в середине XX в. использовались 300 млн женщин, и в настоящее время их принимают, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 100 млн женщин [51]. По данным F.Rosendaal и соавт., еще в 2003 г. 50 млн женщин принимали заместительную гормональную терапию, и, по-видимому, эти цифры будут расти в будущем в связи с увеличением продолжительности жизни женщин и тенденцией к старению населения в развитых странах.

Вместе с тем среди врачей общей практики существует некоторое предубеждение в отношении препаратов половых стероидов и ФЭ, связанное с опасением их возможного неблагоприятного влияния на печень.

Исходя из этого возникла необходимость в анализе современных данных о взаимодействии женских половых гормонов и ФЭ с гепатобилиарной системой.

Препараты женских половых гормонов

Попадая в организм женщины, пероральные формы препаратов половых гормонов (ППГ), прежде чем оказать ожидаемый терапевтический эффект, в первую очередь взаимодействуют с органами желудочно-кишечного тракта. Органы пищеварения являются не только потенциальной мишенью благоприятных и неблагоприятных эффектов ППГ, но и принимают участие в их метаболизме. Биодоступность составляющих ППГ во многом зависит от их абсорбции в тонкой кишке и первичного метаболизма в слизистой оболочке кишечника и в печени.

В метаболизме эстрогенов принимают участие ферменты семейства цитохромов P-450, входящие в подсемейство CYP3A4. Принятые внутрь эстрогены подвергаются частичному метаболизму ферментами цитохрома CYP3A4 в тонкой кишке и при первичном пассаже в печени. Прогестины не метаболизируются в кишечнике и подвергаются химическим превращениям при первичном прохождении через печень лишь в небольшой степени [46, 65]. Концентрация компонентов ППГ в плазме крови может меняться в зависимости от скорости их метаболизма в печени. На активность ферментов цитохромов, участвующих в процессах химического превращения половых стероидов, могут влиять разные лекарственные препараты и пищевые продукты. Так, ингибирование ферментов CYP3A4 вызывают парацетамол, витамин С, грейпфрутовый сок. При их совместном приеме концентрация эстрогенов в крови увеличивается на 30%.

С повышенными уровнями эстрогенов в крови могут быть связаны побочные эффекты: нагрубание молочных желез, тошнота, мигрень, отеки, артериальная гипертензия и токсические эффекты на печень [46, 65]. С другой стороны, некоторые лекарства, конкурентно взаимодействующие с ферментами цитохрома CYP3A4, могут повышать его активность и в результате уменьшать биодоступность гормональных препаратов. К индукторам цитохрома CYP3A4 относятся фенобарбитал, ампициллин, карбамазепин, тетрациклины, препараты на основе зверобоя [46, 59, 65]. Таким образом, при назначении дополнительной лекарственной терапии пациентам, принимающим оральные формы гормональных препаратов, необходимо учитывать возможность лекарственного взаимодействия, чтобы избежать токсических и нежелательных проявлений, а также снижения их терапевтической эффективности.

Возможность развития побочных эффектов эстрогенов и прогестинов в разных органах пищеварения во многом определяется наличием соответствующих рецепторов. Большая часть неблагоприятных эффектов комбинированных ППГ в печени связана с эстрогеновым компонентом. В этом органе обнаруживаются эстрогеновые рецепторы типа α и β (ЭР- α и ЭР- β). Большая часть физиологических эффектов эстрогенов в печени реализуется через ЭР- α , экспрессия которых здесь в 50 раз превышает экспрессию ЭР- β . При этом на фоне высоких концентраций эстрогенов плотность ЭР- α увеличивается. К ассоциированным с приемом ППГ патологическим состояниям печени относят новообразование и токсические поражения.

Новообразования печени

Доброкачественные опухоли печени

На возможную роль эстрогенов в развитии доброкачественных опухолей печени (гемангиома печени – ГП, аденома печени – АП – и очаговая узловая гиперплазия) указывает преимущественное их выявление у молодых женщин. Риск развития на фоне длительного, более пяти лет, приема эстрогенов или комбинированных гормональных препаратов увеличивается в 5–10 раз, но абсолютное количество случаев остается низким, так как эти опухоли встречаются крайне редко [10, 50]. ГП – наиболее частое доброкачественное новообразование печени. Выявляются ГП в большей части случаев у женщин молодого возраста. Однозначного мнения относительно роли приема ППГ в возникновении ГП пока нет. Повышенный риск развития ГП на фоне приема КОК последними исследованиями не подтверждается [21]. В то же время КОК могут индуцировать рост уже существующих ГП за счет их топического эф-

фекта на эндотелий сосудов [7]. Аналогичный эффект в отношении роста ГП оказывают повышенные концентрации эстрогенов во время беременности, в том числе наступившей после стимуляции овуляции [57]. Описаны случаи рецидивирования ГП после их оперативного удаления на фоне приема КОК. Несмотря на возможную этиологическую роль эстрогенов в возникновении очаговой узловой гиперплазии, недавнее исследование с участием 200 женщин не подтвердило взаимосвязь развития этой патологии с приемом КОК [3].

АП – редкое доброкачественное новообразование, чаще возникающее у молодых женщин. Описанные в литературе случаи развития АП на фоне приема КОК и их осложненный преимущественно ассоциированы с длительным приемом высокодозированных и активных форм ППГ [22]. Применение в последние годы КОК с низким содержанием эстрогенов привело к снижению заболеваемости АП. АП редко подвергаются злокачественной трансформации [19], и наиболее частым осложнением является их разрыв.

В большинстве случаев доброкачественные новообразования печени бессимптомны. Клинические проявления неспецифичны: периодические боли и тяжесть в эпигастрии и правом подреберье, явления диспепсии. Диагноз ставится на основании инструментальных методов обследования (ультразвуковое исследование печени, компьютерная томография, ангиография, скintiграфия). Осложнениями доброкачественных опухолей печени являются разрыв опухоли и кровотечение. Описаны случаи злокачественной трансформации АП в гепатоцеллюлярную карциному (ГЦК). Прекращение приема оральных контрацептивов часто приводит к регрессии опухоли, в дальнейшем этим женщинам гормональная контрацепция противопоказана [1, 10, 37].

Гепатоцеллюлярный рак

В репродуктивном возрасте соотношение распространенности рака печени у мужчин и женщин варьирует от 2:1 до 4:1 [18]. Предполагается, что ведущую этиологическую роль в гепатоканцерогенезе и, как следствие, более высокой частоте рака печени у мужчин играют андрогены [17, 56, 63]. Эффект эстрогенов в отношении риска развития гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) считается в настоящее время недоказанным (American Cancer Society, 2013). В ранних исследованиях было показано двукратное увеличение риска возникновения ГЦР у женщин, принимающих КОК, и семикратное – при их длительном приеме [23, 45]. Однако эти исследования низкого методологического уровня, и в них оценивались риски, связанные с приемом не используемых в настоящее время типов и доз ППГ. В последнее десятилетие появляется все больше работ, указывающих на онкопротективную роль эстрогенов в отношении рака печени. В ряде исследований было показано, что риск возникновения ГЦР обратно коррелирует с возрастом наступления менопаузы. С другой стороны, овариэктомия, выполненная в возрасте моложе 50 лет, является фактором риска ГЦР. Беременность, во время которой концентрации эстрогенов могут повышаться стократно, также имеет защитный эффект в отношении ГЦР, и этот эффект увеличивается с числом доношенных беременностей [64]. Кроме того, интересные данные получены в недавнем исследовании, посвященном влиянию эстрогенов на рост ГЦР. Было обнаружено, что 17β -эстрадиол (E_2) может подавлять рост опухоли через регуляцию поляризации макрофагов. E_2 выступает в роли супрессора альтернативного пути активации макрофагов и прогрессирования опухоли, препятствуя взаимодействию $ER-\beta$ с аденозинтрифосфатом-5] (известным также как АТФаза-связывающий фактор 6), частью АТФазы, таким образом ингибируя JAK1-STAT6-сигнальный путь [62].

Влияние прогестерона и прогестинов на развитие рака печени мало изучено. Известно, что циррозу печени, который ассоциирован с высоким риском малигнизации, сопутствуют повышенные концентрации прогестерона [20]. Это связано с нарушением процессов метаболизма прогестерона в печени на фоне печеночно-клеточной недостаточности. Однако пока неясно, оказывает ли сам

прогестерон неблагоприятное влияние на развитие рака печени. Наличие или отсутствие рецепторов прогестерона в клетках ГЦК также не коррелирует с клиническими проявлениями [42]. Данные о роли прогестинов в развитии ГЦК также крайне мало. Однако недавно получены интересные данные о возможности уменьшения размеров опухоли и увеличения продолжительности жизни при использовании синтетического прогестина мегестрола ацетата [9, 39]. По-видимому, это может объясняться антиандрогенной активностью мегестрола ацетата, нивелирующей неблагоприятные пролиферативные эффекты андрогенов [54].

Токсическое поражение печени

Наиболее частым вариантом лекарственного поражения печени при приеме ППГ является внутрипеченочный холестаз (ВПХ). Частота данного побочного эффекта составляет в среднем 1:10 000. Клинические проявления возникают в течение первого месяца приема препарата. Интересно, что женщины с желтухой на фоне лекарственного холестаза в ответ на прием КОК в 50% случаев в анамнезе имели ВПХ беременных. В пользу генетической предрасположенности к нарушению желчеобразования и желчевыделения свидетельствует наличие у близких родственниц ВПХ беременных, холестаза, индуцированного приемом оральных контрацептивов, или доброкачественного рецидивирующего ВПХ. В основе формирования клинических проявлений лекарственно-обусловленного ВПХ лежат нарушения образования и транспорта желчи, токсическое воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и каналцы, избыточное попадание компонентов желчи в кровь.

В настоящее время доказано, что под влиянием высоких концентраций эстрогенов и, по-видимому, метаболитов прогестинов нарушается транспорт желчи из гепатоцита в желчный каналец белками-переносчиками каналикулярной мембраны гепатоцитов, участвующих в переносе желчных кислот (VSEP) и фосфолипидов (MDR3). Предрасполагающими факторами развития холестатической реакции на внутренние и внешние воздействия являются мутации или полиморфизм генов транспортеров желчных кислот и фосфатидилхолина (ABCB11 и ABCB5). Полиморфизм генов переносчика желчных кислот (ABCB11) ассоциируется с трехкратным увеличением риска побочных холестатических эффектов при лечении не только эстрогенами, но и β -лактамами антибиотиками, психотропными препаратами и ингибиторами протонной помпы [33].

В последующем пациентам прием ППГ противопоказан в связи с высокой вероятностью рецидива холестаза.

На фоне приема половых гормонов крайне редко наблюдаются случаи токсических повреждений печени с синдромом цитолиза. Как правило, тяжелые токсические повреждения печени не развиваются. В литературе описаны единичные наблюдения случаев токсического гепатита на фоне приема КОК. Нарушения функции печени с подъемом уровней трансаминаз возникали на 6–9-м месяце от начала приема контрацептивов и подвергались полному обратному развитию в течение 1 мес после отмены гормональной терапии [12, 16, 27].

Тромбоз печеночной вены

Тромбоз печеночной вены (синдром Бадда–Киари) является одним из системных проявлений тяжелых нарушений гемостаза под совокупным действием разных тромбогенных факторов. Одной из известных причин тромбоза печеночной вены является прием гормональных контрацептивов. Вместе с тем этот неблагоприятный эффект КОК реализуется лишь при наличии предшествующего тромбогенного заболевания. При этом частота возникновения этого осложнения при приеме КОК примерно соответствует частоте тромбозов другой локализации. Наиболее частыми причинами нарушения гемостаза при тромбозах на фоне приема КОК являются наследственные формы тромбофилий. В большинстве случаев тромбоза печеночной вены во время беременности и при приеме гормональ-

ных контрацептивов выявляется мутация фактора V Лейдена [13]. Само по себе носительство мутации фактора V Лейдена не является первопричиной развития синдрома Бадда–Киари, но может усиливать протромботический потенциал других протромбогенных факторов. Во время беременности и при приеме КОК происходит активация свертывающей системы крови за счет нарушения баланса между протромботической и фибринолитической активностью. Под действием эстрогенов увеличивается резистентность к активированному протеину С, повышается активность протромбина. В результате суммирование неблагоприятного влияния на гемостаз высоких концентраций половых гормонов и наличие мутации фактора V Лейдена повышают риск развития тромботических осложнений, в том числе и тромбоза печеночной вены. Однако распространенность мутации фактора V Лейдена в европейской популяции составляет лишь 5% [49]. Тем не менее при наличии у пациентки факторов риска развития тромботических осложнений (семейный или личный анамнез тромбозов, острое нарушение мозгового кровообращения, генетические или приобретенные тромбофилии, отягощенный акушерский анамнез, ожирение, курение) следует взвешивать пользу и риски назначения ППГ.

Хронические заболевания печени и ППГ

До настоящего времени нет однозначного мнения о предрасполагающей роли уже имеющегося заболевания печени в развитии лекарственно-обусловленных гепатотоксических реакций. Предполагается, что некоторые патологические процессы в печени могут ассоциироваться с нарушением экспрессии и функции каналикулярных транспортных протеинов. К примеру, при холестатическом алкогольном гепатите снижается экспрессия протеинов BSEP. В то же время на ранних стадиях первичного билиарного цирроза с умеренным холестазом не отмечается уменьшения количества печеночно-клеточных белков-транспортеров [66, 67]. Противоречивость данных требует дальнейших исследований влияния изменений в экспрессии транспортных белков печени при разных ее заболеваниях на развитие лекарственно-обусловленных холестатических эффектов. На данном этапе существует мнение, что down-регуляция BSEP при некоторых патологических состояниях является дополнительным фактором риска развития лекарственного холестаза.

При хронических вирусных гепатитах (ХВГ) КОК не способствуют прогрессированию и увеличению степени тяжести фибротических изменений в печени, не повышают риск развития ГЦК и не вызывают нарушений функции печени при вирусносительстве гепатита В [28].

К наиболее значимым факторам риска ГЦК относятся ХВГ С и В. При этом мужской пол является ключевым фактором прогрессирования фиброза печени при ХВГ. Вместе с тем у женщин с наступлением менопаузы скорость развития фибротических процессов в печени при хроническом гепатите С увеличивается. Интригующие данные в отношении влияния эстрадиола на прогрессирование фиброза печени при ХВГ были получены в недавних исследованиях. Применение селективных модуляторов ЭР-α способно значительно ингибировать продукцию вируса при ХВГ С и снижать активность фибротических процессов в печеночной ткани [24]. Кроме того, применение заместительной гормональной терапии предупреждает развитие фиброза у пациенток менопаузального возраста с ХВГ С [11].

Согласно рекомендациям ВОЗ (2009 г.), женщинам с циррозом печени легкой степени в стадии компенсации, ХВГ или носительством вируса гепатита применение гормональных контрацептивов не противопоказано [14]. При наличии острого гепатита или обострения хронического гепатита, а также при тяжелых формах заболевания риск неблагоприятного воздействия перевешивает возможную пользу от применения гормональных контрацептивов, и их применение противопоказано.

Прогестиновые оральные контрацептивы могут при этих состояниях применяться без ограничений [14]. В то же время пациенткам с тяжелым декомпенсированным цир-

МЕНОРИЛ ПУРОС

МЕНОРИЛ

СОДЕРЖАТ ГЕНИСТЕИН



В ГАРМОНИИ
С ВОЗРАСТОМ



- Негормональное действие на симптомы, связанные с климаксом и менопаузой
- Профилактика остеопороза
- Позитивное влияние на кожу

Не является лекарством. Биологически активная добавка к пище.

Реклама

акрихин

142450, МОСКОВСКАЯ ОБЛ., НОГИНСКИЙ РАЙОН, Г. СТАРАЯ КУПАВНА, УЛ. КИРОВА, Д. 29,
ТЕЛ.: +7 (495) 702 95 06, ФАКС: +7 (495) 702 95 03, E-MAIL: AKRIKHIN@AKRIKHIN.RU

розом печени применение любых форм гормональных контрацептивов противопоказано.

При некоторых наследственных заболеваниях, связанных с нарушением процессов желчеобразования (синдром Дабина–Джонсона, синдром Ротора), и доброкачественном рецидивирующем ВПХ применение оральных контрацептивов не рекомендуется [26]. Женщины с семейным анамнезом холестаза беременных, холестаза, индуцированного приемом оральных контрацептивов, или доброкачественного рецидивирующего ВПХ у родственниц 1-й степени родства имеют повышенный риск развития лекарственного холестаза, в связи с чем при приеме КОК им следует регулярно контролировать показатели функции печени.

Выбор ППГ и функция печени

Пациентки с компенсированными хроническими заболеваниями печени и нормальными биохимическими маркерами могут принимать ППГ при условии динамического контроля показателей функции печени.

Многие описанные в литературе побочные эффекты, связанные с приемом ППГ, ассоциированы с высокими дозами гормонов и значительно реже возникают при применении низкодозированных препаратов. Большинство КОК в своем составе имеют синтетический эстроген – этинилэстрадиол, который является более сильным эстрогеном, чем эндогенные и натуральные формы. Это означает, что, помимо более активного влияния на органы-мишени, этинилэстрадиол дольше циркулирует в кровотоке и оказывает более выраженный эффект на печень [5, 34].

В настоящее время на рынке представлен широкий спектр гормональных контрацептивов и препаратов для заместительной гормональной терапии, содержащих разные дозировки и виды эстрогенов и прогестинов. Пациенткам группы риска развития гепатобилиарных нарушений при выборе следует отдавать предпочтение препаратам с меньшей дозировкой эстрогенного компонента или содержащим натуральный эстроген (в случае гормональных контрацептивов), а также трансдермальным и интравагинальным формам введения. Отсутствие эффекта первичного прохождения через печень у трансдермальных и интравагинальных форм ППГ связано с меньшим эффектом на функцию печени и изменением печеночного метаболизма липидов [30]. Это, в свою очередь, снижает риск развития патологических состояний органов гепатобилиарной системы.

Индивидуализированный подход в выборе ППГ позволит уменьшить лекарственную нагрузку на печень и снизить риск развития нежелательных побочных реакций.

Фитоэстрогены и печень

Фитоэстрогенные препараты все более широко используются как альтернативная или дополнительная терапия при лечении менопаузальных расстройств. Часто эти препараты назначаются на длительный период. Известно более 300 растений, содержащих ФЭ [31]. ФЭ подразделяются на несколько групп:

- 1) изофлавоны (генистеин, дайдзеин, биоханин А);
- 2) лигнаны;
- 3) куместаны (кумэстрол);
- 4) стильбены (ресвератрол).

Изофлавоны метаболизируются в печени, где они подвергаются глюкуронизации или в меньшей степени сульфатированию и экскретируются с желчью или мочой [55]. ФЭ представляют собой гетерогенную группу субстанций, обладающих химической структурой, сходной с E_2 . Благодаря этому структурному сходству ФЭ обладают способностью к специфическому связыванию с ЭР. ФЭ оказывают более слабое действие в сравнении с эндогенными эстрогенами и не обладают способностью к пролиферативным эффектам в гормонально зависимых тканях. Изофлавоны преимущественно связываются с ЭР- β , расположенными в разных тканях и органах, оказывая положительные эффекты на выраженность менопаузальных расстройств, протекцию от некоторых гормонально зависимых форм

рака, сердечно-сосудистую и вегетативную системы. Как и многие лекарственные вещества, ФЭ потенциально могут оказывать как благоприятные, так и неблагоприятные эффекты на печень.

Информация о токсических эффектах фитопрепаратов достаточно скудна. Наибольшее количество опубликованных данных посвящено токсическим эффектам цимицифуги (клопогона кистевидного) [43]. В заключении Американского национального института здравоохранения при применении препаратов цимицифуги рекомендовано мониторингирование функции печени [44]. Эффект цимицифуги на печень, согласно клиническим данным, является реакцией идиосинкразии, в которой могут принимать участие иммунные механизмы. Какой именно из компонентов экстракта цимицифуги ответственен за повреждение печени, неясно. Кроме того, механизм действия цимицифуги не связан с активностью ФЭ. Было показано, что цимицифуга воздействует на дофаминовые и серотониновые рецепторы и не оказывает эстрогеноподобных эффектов [38, 60].

Генистеин

В доклинических исследованиях при фиброзе печени в результате длительного повреждающего воздействия тетрагидрохлоридом углерода генистеин существенно снижал содержание коллагена в ткани печени (на 73%) и оказывал положительное влияние на функцию гепатоцитов [52]. Генистеин при фиброзе печени усиливал способность клеток к деградации коллагена типа I и матригеля. Под действием генистеина увеличивается число uPA-иммунореактивных клеток. Повышение экспрессии uPA коррелирует с возрастанием протеолитической активности. Гистологически наблюдается редукция числа фиброзных септ в периферических и перисинусоидальных зонах. У животных с фиброзом печени на фоне лечения генистеином при трансмиссионной электронной микроскопии в ткани печени определяется уменьшение числа печеночных стволовых клеток и коллагеновых волокон. Эти данные указывают на антифибротический потенциал генистеина и возможность его применения при лечении хронических заболеваний печени.

В высоких дозах генистеин при жировом гепатозе на фоне высоколипидной диеты снижал накопление жира в ткани печени предположительно за счет усиления окисления жирных кислот. В низких дозах генистеин повышал активность митохондриальных ферментов у мышей с жировой инфильтрацией печени и ожирением [35].

В другом экспериментальном исследовании генистеин ингибировал развитие фиброза и холестаза на фоне длительной билиарной обструкции. На фоне лечения генистеином отмечалась нормализация структуры печеночной ткани, содержания коллагена и биохимических маркеров повреждения печени [52].

В исследовании H.Lei и соавт. была показана способность генистеина уменьшать выраженность смоделированной в культуре клеток гепатоцитов инсулинорезистентности под действием избытка свободных жирных кислот [36]. Гормональные изменения в периоде перименопаузы влекут за собой изменения метаболизма и часто сопровождаются нарушениями углеводного и жирового обмена, в основе которых в первую очередь лежит нарушение чувствительности тканей к инсулину. Инсулинорезистентность, в свою очередь, определяет развитие патологических изменений в разных органах и системах организма. Одним из заболеваний, ассоциированных с инсулинорезистентностью, является неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Длительное течение НАЖБП, с одной стороны, обуславливает дальнейшее прогрессирование патологического процесса в печени с развитием неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и печеночной недостаточности. С другой стороны, НАЖБП тесно связана с метаболическим синдромом и признана независимым фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний [41].

Нарушение липидного обмена является одним из значимых факторов, принимающих участие в развитии НАЖБП. Печень является центральным органом гомеостаза липи-

дов. Пищевые изофлавоны снижают уровень холестерина в печени и крови на фоне высокохолестериновой диеты за счет повышения активности холестерин-7-гидроксилазы, ключевого фермента превращения холестерина в желчные кислоты [29]. В сравнительном исследовании влияния генистеина и дайдзеина на обмен липидов была показана большая эффективность генистеина в снижении уровней сывороточных концентраций холестерина и триглицеридов [58]. Генистеин в большей степени, чем дайдзин, влияет на экспрессию в печени генов, участвующих в липогенезе и углеводном обмене. Одной из причин различий эффектов на обмен жиров является более сильный аффинитет генистеина к ЭР и более выраженный ингибирующий эффект на активность тирозинкиназы [48], чем у дайдзеина [4]. Кроме того, генистеин более активно увеличивает экспрессию аполипопротеина А-1 [32], основного компонента липопротеидов высокой плотности. Поскольку экспрессия гена аполипопротеина А-1 находится под контролем ЭР- α , этот эффект может объясняться неодинаковым аффинитетом изофлавонов к этим рецепторам [8]. При изучении молекулярных механизмов влияния генистеина на обмен липидов было выявлено его значительное влияние на повышение уровня мРНК ферментов, принимающих участие в биосинтезе и деградации холестерина (Akr1d1, Hmgsc1 и Sc4mol). Интересно, что многие гены, участвующие в метаболизме стероидных гормонов, находятся под влиянием изофлавонов. Так, генистеин значительно снижает мРНК Hsd3b, который играет важную роль в биосинтезе всех классов стероидных гормонов, включая андрогены и эстрогены [61]. Помимо этого, уже упоминавшийся Akr1d1 – это один из ферментов I фазы метаболизма стероидных гормонов [15]. Можно предположить, что генистеин, регулируя обмен стероидных гормонов, может дополнительно опосредованно нивелировать их неблагоприятные эффекты на липидный обмен и, как следствие – и на развитие стеатоза печени.

Таким образом, наличие благоприятных метаболических эффектов у препаратов, содержащих генистеин, предназначенных для коррекции климактерических расстройств, может оказывать дополнительный терапевтический эффект при наличии некоторых распространенных патологических состояний печени у пациенток в пери- и постменопаузе.

Принимая во внимание описанные ранее благоприятные эффекты ФЭ на печень, представляют интерес средства для лечения климактерических расстройств Менорил и Менорил плюс. Основным действующим веществом Менорила и Менорила плюс является генистеин, а в состав Менорила плюс дополнительно включены ресвератрол, витамин К и витамин D. Преимуществами этих препаратов в отличие от растительных экстрактов ФЭ являются наличие химически синтезированных фитогормонов в четко определенных дозировках и отсутствие побочных и балластных компонентов. Это предполагает предсказуемость терапевтического эффекта при лечении, минимизацию нежелательных токсических воздействий и потенциальное дополнительное позитивное влияние препаратов на состояние печени у пациенток с климактерическими расстройствами.

Заключение

При назначении ППГ следует выделять группы риска развития неблагоприятных эффектов со стороны печени. В группе риска развития лекарственных поражений печени предпочтительно применение микродозированных препаратов или содержащих натуральные эстрогены, а также трансвагинальных и трансдермальных форм введения. Это позволит уменьшить лекарственную нагрузку на печень и снизить риск развития нежелательных побочных реакций.

Пациентки с компенсированными хроническими заболеваниями печени и нормальными биохимическими маркерами могут принимать ППГ при условии динамического контроля за состоянием печени.

Одним из преимуществ препаратов, содержащих генистеин, является их потенциальная способность оказывать дополнительное положительное влияние на печень.

Список использованной литературы

1. Герок В, Блюм ХЕ. Заболевания печени и желчевыделительной системы. Пер. с нем. Под ред. акад. РАМН ВТ.Ивашкина, проф. ААШенгулина. М.: МЕДпресс-информ, 2009.
2. Misra Vijay Laxmi, Khasab Mouen, Chhalasani Naga. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 50–5.
3. Aitbal GP, Watkins PB, Andrade RJ et al. Case definition and phenotype standardization in drug-induced liver injury. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 89: 806–15.
4. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987; 262: 5592–5.
5. Andersson KK, Kappas A. Hormones and liver function. In: Schiff L, Schiff ER, editors. *Diseases of the liver*. Philadelphia: JB Lippincott 1982; p. 167–235.
6. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16 (6): 1246–52.
7. Castiella A, Lucena MI, Zapata E et al. Autoimmune hepatitis induced by drugs. *Gut* 2009; 58: A198.
8. Chan MY, Gbo WM, Chen ZY et al. Oestrogen receptor alpha is required for biochanin A-induced apolipoprotein A-1 mRNA expression in HepG2 cells. *Br J Nutr* 2007; 98: 534–9.
9. Chao Y, Chan WK, Wang SS et al. Phase II study of megestrol acetate in the treatment of hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12 (4): 277–81.
10. Chilver C. Oral contraceptives and cancer. *Lancet* 1994; 344: 1390–4.
11. Codes L, Asselart T, Cazals-Hatem D et al. Liver fibrosis in women with chronic hepatitis C: evidence for the negative role of the menopause and steatosis and the potential benefit of hormone replacement therapy. *Gut* 2007; 56 (3): 390–5.
12. Daghfous R, El Aidli S, Rjeibi I et al. Norgestrel (Lutenyl) induced severe acute hepatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2004; 28: 94–5.
13. Deltenre P, Denninger MH, Hillaire S et al. Factor V Leiden-related Budd-Chiari syndrome. *Gut* 2001; 48: 264–8.
14. Department of Reproductive Health and Research, World Health Organization. *Family planning evidence updates*. www.who.int/reproductive-health/family_planning/updates.htm 2008.
15. Di Costanzo L, Drury JE, Penning TM, Christianson DW. Crystal structure of human liver A4–3-ketosteroid 5 β -reductase (AKR1D1) and implications for substrate binding and catalysis. *J Biol Chem* 2008; 283: 16830–9.
16. Elouni B, Ben Salem C, Zamy M et al. Cytolytic hepatitis possibly related to levonorgestrel/ethinylestradiol oral contraceptive use: 2 case reports. *Ann Pharmacother* 2010; 44 (12): 2035–7.
17. El-Serag H. Hepatocellular carcinoma: an epidemiologic view. *J Clin Gastroenterol* 2002; 35 (5): 72–8.
18. El-Serag H, Rudolph K. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007; 132 (7): 2557–76.
19. Farges O, Ferreira N, Dokmak S. Changing trends in malignant transformation of hepatocellular adenoma. *Gut* 2011; 60 (1): 85–9.
20. Farnati N, De Maria N, Maran C et al. Hepatocellular carcinoma in alcohol cirrhosis: is sex hormone imbalance a pathogenetic factor. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7 (2): 145–50.
21. Gemer O, Moscovici O, Ben-Horin CL et al. Oral contraceptives and liver hemangioma: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83 (12): 1199–201.
22. Giannitrapani L, Soresi M, La Spada E et al. Sex hormones and risk of liver tumor. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1089: 228–36.
23. Goldfarb S. Sex hormones and hepatic neoplasia. *Cancer Res* 1976; 36: 2584–8.
24. Hayasbida K, Sboji I, Deng L et al. 17 β -estradiol inhibits the production of infectious particles of hepatitis C virus. *Microbiol Immunol* 2010; 54 (11): 684–90.
25. Hebbar V, Shen G, Hu R et al. Toxicogenomics of resveratrol in rat liver. *Life Sci* 2005; 76: 2299–314.
26. Hecht Y. Hepatic and biliary repercussions of estrogens: dose or duration of treatment effect. *Contracept Fertil Sex (Paris)* 1991; 19: 403–8.
27. Heresbach D, Deugnier Y, Brissot P, Bourel M. Dilatations sinusoidales et prise de contraceptifs oraux. A propos d'un cas avec revue de la littérature. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1988; 24: 189–91.
28. Kapp N, Tilley JB, Curtis KM. The effects of hormonal contraceptive use among women with viral hepatitis or cirrhosis of the liver: a systematic review. *Contraception* 2009; 80: 381–6.

29. Kawakami Y, Tsurugasaki W, Nakamura S, Osada K. Comparison of regulative functions between dietary soy isoflavones aglycone and glucoside on lipid metabolism in rats fed cholesterol. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 205–12.
30. Kiriwat O, Petyim S. The effects of transdermal contraception on lipid profiles, carbohydrate metabolism and coagulogram in Thai women. *Gynecol Endocrinol* 2010; 26 (5): 361–5.
31. Klejduš B, Mikelová R, Petřelová J et al. Evaluation of isoflavone aglycon and glycoside distribution in soy plants and soybeans by fast column high-performance liquid chromatography coupled with a diode-array detector. *J Agric Food Chem* 2005; 53: 5848–52.
32. Lamon-Fava S. Genistein activates apolipoprotein A-I gene expression in the human hepatoma cell line Hep G2. *J Nutr* 2000; 130: 2489–92.
33. Lang C, Meier Y, Stieger B et al. Mutations and polymorphisms in the bile salt export pump and the multidrug resistance protein 43 associated with drug-induced liver injury. *Pharmacogenet Genomics* 2006.
34. Langer M, Chianussi L, Chopra IJ, Martini L. The endocrines and the liver; 1982.
35. Lee YM, Choi JS, Kim MH et al. Effects of dietary genistein on hepatic lipid metabolism and mitochondrial function in mice fed high-fat diets. *Nutrition* 2006; 22 (9): 956–64.
36. Lei H, Lu F, Dong H et al. Genistein reverses free fatty acid-induced insulin resistance in HepG2 hepatocytes through targeting JNK. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2011; 31 (2): 185–9.
37. Lindgren A, Olsson R. Liver damage from low dose oral contraceptives. *J Intern Med* 1993; 234: 287–92.
38. Mabady G, Fabricant D, Chadwick L, Dietz B. Black Cohosh: An Alternative Therapy for Menopause? *Nutr Clin Care* 2002; 5 (6): 283–9.
39. Maio M Di, Daniele B, Pignata S et al. Is human hepatocellular carcinoma a hormone-responsive tumor? *World J Gastroenterol* 2008; 14 (11): 1682–9.
40. Meier Y, Pauli-Magnus C, Zanger UM et al. Interindividual variability of canalicular ATP-binding-cassette (ABC)-transporter expression in human liver. *Hepatology* 2006; 44: 62–74.
41. Misra Vijay Laxmi, Khasbab Mouen, Chalasani Naga. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Cardiovascular Risk. *Curr Gastroenterol Rep* 2009; 11: 50–5.
42. Nagasue N, Kobno H, Yamanoi A et al. Progesterone receptor in hepatocellular carcinoma: correlation with androgen and estrogen receptors. *Cancer* 1991; 67 (10): 2501–5.
43. Naser B, Schnitker J, Minkin MJ et al. Suspected black cohosh hepatotoxicity: no evidence by meta-analysis of randomized controlled clinical trials for isopropanolic black cohosh extract. *Menopause*. 2011; 18 (4): 366–75.
44. National Institutes of Health. Workshop on the safety of black cohosh in clinical studies. Washington, DC: National Center for Complementary and Alternative Medicine. NIH Office of Dietary Supplements 2004.
45. Neuberger JM, Davis M, Williams R. Clinical aspects of oral contraceptive associated liver tumours. In: Davis M, Tredger JM, Williams R, editors. *Drug Reactions and the Liver*. London: Pitman Medical 1981; 271–83.
46. Osterheld JR, Cosa K, Sandson NB. Med-Psych drug-drug interactions update: oral contraceptives. *Psychosomatics* 2008; 49: 168–75.
47. Posadzki P, Watson LK, Ernst E. Adverse effects of herbal medicines: an overview of systematic reviews. *Clin Med* 2013; 13 (1): 7–12.
48. Ricketts ML, Moore DD, Banz WJ et al. Molecular mechanisms of action of the soy isoflavones includes activation of promiscuous nuclear receptors. A review. *J Nutr Biochem* 2005; 16: 321–30.
49. Ridker PM, Miletich JP, Hennekens CH et al. Ethnic distribution of factor V Leiden in 4047 men and women: implications for venous thromboembolism screening. *JAMA* 1997; 277: 1305–7.
50. Robinson GE. Low-dose combined oral contraceptives. *Br J Obstet Gynaecol* 1994; 101: 1036–41.
51. Russell R, Kingsland C. The risks and benefits of the combined oral contraceptive pill. *J R Coll Physicians Edinb* 2008; 38: 224–7.
52. Salas AL, Montezuma TD, Fariña GG et al. Genistein modifies liver fibrosis and improves liver function by inducing uPA expression and proteolytic activity in CCl4-treated rats. *Pharmacology* 2008; 81 (1): 41–9.
53. Salas AL, Ocampo G, Fariña GG et al. Genistein decreases liver fibrosis and cholestasis induced by prolonged biliary obstruction in the rat. *Ann Hepatol* 2007; 6 (1): 41–7.
54. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2003; 46 (1): 7–16.
55. Setchell K, Brown N, Desai P et al. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr* 2001; 131: 1362–75.
56. Shimizu I, Yasuda M, Mizobuchi Y et al. Suppressive effect of oestradiol on chemical hepatocarcinogenesis in rats. *Gut* 1998; 42 (1): 112–9.
57. Spitzer D, Krainz R, Graf AH et al. Pregnancy after ovarian stimulation and intrauterine insemination in a woman with cavernous macroangioma of the liver. A case report. *J Reprod Med* Dec 1997; 42 (12): 809–12.
58. Takabasbi Y, Odbayar TO, Ide TJ. A comparative analysis of genistein and daidzein in affecting lipid metabolism in rat liver. *Clin Biochem Nutr* 2009; 44 (3): 223–30.
59. Utrecht J. Idiosyncratic drug reactions: past, present, and future. *Chem Res Toxicol* 2008; 21: 84–92.
60. Villaseca P. Non-estrogen conventional and phytochemical treatments for vasomotor symptoms: what needs to be known for practice. *Climacteric* 2012; 15 (2): 115–24; doi: 10.3109/13697137.2011.624214. Epub 2011 Dec 8.
61. Wong CK, Keung WM. Bovine adrenal 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (E.C. 1.1.1.145)/5-ene-4-ene isomerase (E.C. 5.3.3.1): characterization and its inhibition by isoflavones. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1999; 71: 191–202.
62. Yang W, Lu Y, Xu Y et al. Estrogen represses hepatocellular carcinoma (HCC) growth via inhibiting alternative activation of tumor-associated macrophages (TAMs). *J Biol Chem* 2012; 287 (48): 40140–9.
63. Yeh S, Chen P. Gender disparity of hepatocellular carcinoma: the roles of sex hormones. *Oncology* 2010; 78 (1): 172–9.
64. Yu MW, Chang HC, Chang SC et al. Role of reproductive factors in hepatocellular carcinoma: impact on hepatitis B- and C-related risk. *Hepatology* 2003; 38 (6): 1393–400.
65. Zhang H, Cui D, Wang B et al. Pharmacokinetic drug interactions involving 17- α -ethinylestradiol: a new look at an old drug. *Clin Pharmacokinet* 2007; 46: 133–57.
66. Zollner G, Fickert P, Silbert D et al. Adaptive changes in hepatobiliary transporter expression in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38: 717–27.
67. Zollner G, Fickert P, Zenz R et al. Hepatobiliary transporter expression in percutaneous liver biopsies of patients with cholestatic liver diseases. *Hepatology* 2001; 33: 633–46.

————— * —————