

Молекулярно-фармакологические механизмы стимуляции гиперкоагуляции препаратами пероральных и трансдермальных эстрогенов

О.А.Громова^{1,2}, И.Ю.Торшин^{1,2}, Н.К.Тетруашвили³, О.А.Лиманова^{1,2}, В.Н.Серов⁴

¹ГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

²РЦИ института микроэлементов ЮНЕСКО;

³ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И.Кулакова Минздрава России, Москва;

⁴Российское общество акушеров-гинекологов

Резюме

В данной работе представлены результаты молекулярно-фармакологического анализа протромботического воздействия препаратов пероральных эстрогенов методами биоинформатики и системной биологии. В то же время трансдермальное введение эстрогенов позволяет не только поддерживать более стабильные концентрации в крови, но и практически полностью избежать печеночного метаболизма. Трансдермальные эстрогены характеризуются ярко выраженными фармакокинетическими преимуществами, что позволяет уменьшить дозировку эстрогена без потери эффективности, избежать нежелательного эффекта избыточной активации коагуляции крови.

Ключевые слова: эстрогены, рецепторы эстрогенов, тромбофилия, биоинформатика, безопасность терапии, гелевые формы эстрогенов, Дивигель.

Molecular and pharmacological mechanisms of supercoagulation stimulation by means of peropal and transdermal estrogen forms

O.A.Gromova, I.Yu.Torsbin, N.K.Tetrushvili, O.A.Limanova, V.N.Serov

Summary

This paper presents the results of a molecular pharmacological analysis of prothrombotic effects of oral estrogen drugs, as well as the actual problem resolving methods of bioinformatics and systems biology. At the same time, the transdermal administration of estrogens allows not only to maintain a stable blood concentration, but also almost completely avoid liver metabolism. Transdermal estrogen is characterized by pronounced pharmacokinetic advantages that can reduce the dosage of estrogen without losing effectiveness; avoiding undesirable effects of excessive activation of blood coagulation.

Key words: estrogen, estrogen receptors, thrombophilia, bioinformatics, security therapy, gel form of estrogen, Divigel.

Сведения об авторах

Громова Ольга Алексеевна – д-р мед. наук, проф. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, зам. дир. по науч. работе РЦИ ИМ ЮНЕСКО. E-mail: Unescogromova@gmail.com

Торшин Иван Юрьевич – канд. физ.-хим. наук, доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, ст. науч. сотр. РЦИ ИМ ЮНЕСКО
Тетруашвили Нана Карлосовна – д-р мед. наук, рук. 2-го акушерского отделения патологии беременности ФГБУ НЦАГиП им. акад. В.И.Кулакова
Лиманова Ольга Адольфовна – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и клин. фармакологии ГБОУ ВПО ИвГМА, ст. науч. сотр. РЦИ ИМ ЮНЕСКО
Серов Владимир Николаевич – акад. РАМН, д-р мед. наук, проф., засл. деят. науки РФ, президент Российского общества акушеров-гинекологов

Введение

Взаимосвязь между пероральным приемом препаратов эстрогенов и повышенным риском тромбозов известна уже более 20 лет. Разные исследования показали, что пероральные формы эстрогенсодержащих препаратов ассоциированы с 2-6-кратным увеличением риска тромбозов [1–3].

Приведем несколько примеров крупномасштабных исследований, в которых была подтверждена взаимосвязь между пероральным приемом эстрогенов и повышенным риском тромбоза. Исследование типа случай–контроль включило 2550 женщин старше 50 лет: 1082 пациентки с первым эпизодом тромбоза и 1468 – в контроле.

В сравнительном исследовании трансдермальной и пероральной заместительной гормональной терапии – ЗГТ (27 018 женщин в каждой группе), при трансдермальном введении эстрогенов венозная тромбоэмболия (ВТЭ) была зарегистрирована у 115 пациенток, а при пероральном – 164. Таким образом, трансдермальная ЗГТ снижала риск ВТЭ в среднем на 27% по сравнению с пероральной формой (относительный риск – ОР 0,73, 95% доверительный интервал – ДИ 0,57–0,91; $p=0,006$) [4].

Взаимосвязи между дозировками, составом и формами применения ЗГТ и риском сердечно-сосудистых нежелательных явлений были проанализированы в крупномасштабном исследовании «Инициатива во имя здоровья женщины» (Women's Health Initiative). Данное многоцентровое проспективное исследование включило данные когорты 93 676 женщин в возрасте от 50 до 79 лет, которые наблюдались в течение 10 лет. Трансдермальный эстрадиол был связан с более низким риском ишемической болезни

сердца по сравнению с пероральным приемом эстрогенов (ОР 0,63, 95% ДИ 0,37–1,06) [5].

Взаимосвязь риска ВТЭ и использования разных способов введения эстрогенов при ЗГТ оценивалась в проспективном исследовании женщин в постменопаузе ($n=1\ 058\ 259$). Данные для проведения анализа были получены Национальной службой здравоохранения Англии. За 3,3 года наблюдения у 2200 женщин был установлен инцидент ВТЭ, происшедший в среднем через 1,5 года после последнего использования ЗГТ. Риск ВТЭ был значительно выше для пероральной ЗГТ эстрогенами без прогестинов (ОР 1,42, 95% ДИ 1,21–1,66) [6].

Взаимосвязь риска тромботического инсульта и инфаркта миокарда с гормональной контрацепцией была изучена в сверхкрупном лонгитудинальном исследовании ($n=1\ 626\ 158$) риска инсульта и инфаркта в молодом и среднем возрасте при приеме ЗГТ. В течение 8 лет наблюдения этой когорты женщин молодого и среднего возраста (15–49 лет) зарегистрировано 3311 случаев тромботических инсультов (21,4 случая на 100 тыс. человек в год) и 1725 случаев инфарктов миокарда (10,1 случая на 100 тыс. человек в год). Несмотря на то что зависимость повышенного риска тромбоэмболии от перорального приема эстрогенов весьма убедительно доказана, точного молекулярного механизма этой зависимости до сих пор не было установлено. Результаты цитируемых далее исследований по данному вопросу показывают сложную картину изменений прокоагулянтной активности при воздействии эстрогенов.

Проведенный в настоящей работе молекулярно-фармакологический анализ основан на детальном анализе фунда-

ментальных молекулярно-биологических механизмов действия эстрогенов, существенных деталей физиологии тромбообразования, данных протеомики, результатах исследований экспрессии индивидуальных генов человека и животных и, наконец, на применении современного метода биоинформатики – анализа функциональных взаимосвязей. В заключение проводится сопоставление результатов всех этих исследований с доказательными данными. Для анализа использовали разработанный авторами интегральный метод аннотации генов и нуклеотидных полиморфизмов [7], позволяющий изучать возможное функциональное значение каждого участка гена [8–10].

Фундаментальные механизмы воздействия эстрогенов на ткани организма как предпосылки для анализа активации коагуляции пероральными эстрогенами

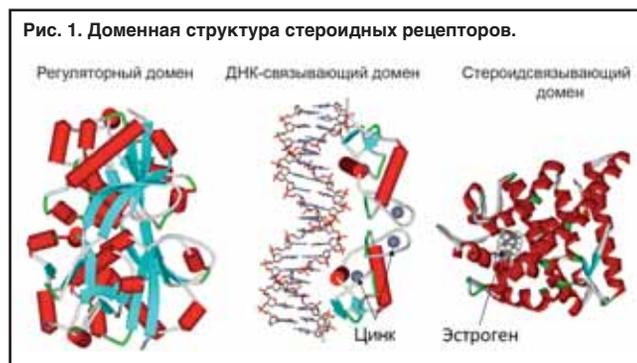
Эндогенные эстрогены, вырабатываемые яичниками, регулируют рост и дифференцировку клеток репродуктивной системы, а также оказывают важное влияние на развитие мозга, иммунитета и метаболизма кости посредством воздействия на транскрипцию многих тысяч генов. Как эндогенные, так и экзогенные эстрогены задействуют одни и те же транспортные системы. Транспортируясь с током крови, молекулы эстрогенов и их активных метаболитов достигают целевых клеток путем неспецифического связывания с альбумином и/или высокоспецифического связывания с белком SHBG (глобулин, связывающий стероидные гормоны).

В настоящее время известно три механизма воздействия эстрогенов на целевые клетки:

- 1) регуляция экспрессии генов через эстрогенотвечающие участки ДНК;
- 2) регуляция экспрессии генов через взаимодействие с другими факторами транскрипции;
- 3) «негеномное» воздействие через внутриклеточные сигнальные каскады.

Все три механизма предполагают высокоспецифическое связывание молекул эстрогенов с одноименными рецепторами.

К настоящему времени в геноме человека найдены только два гена, кодирующих рецепторы эстрогенов (гены ESRα и ESRβ). Все стероидные рецепторы (эстрогеновые, прогестероновые, андрогеновые) содержат ДНК-связывающие домены типа «цинковый палец» и отличаются только структурой стероидсвязывающих доменов, которые и обеспечивают высокую специфичность связывания эстрогенов одноименными рецепторами (рис. 1). Рецепторы эстрогенов могут непосредственно воздействовать на геномную ДНК с эстрогенотвечающими последовательностями ДНК либо в комплексе с другими факторами транскрипции (AP-1/c-Jun, c-Fos, Sp1, SP3) воздействовать на транскрипцию генов, не содержащих эстрогенотвечающих последовательностей. Отметим, что цинк абсолютно необходим для активации ДНК-связывающих доменов сте-



роидных рецепторов (см. рис. 1) и на фоне дефицита цинка активация транскрипции будет резко замедлена даже при связывании эстрогена рецептором. Иначе говоря, глубокий дефицит цинка имеет такой же функциональный эффект, как и дефицит эстрогенов.

Механизм 1. Наиболее известным и наиболее исследованным механизмом является непосредственная регуляция экспрессии генов через эстрогенотвечающие элементы ДНК. Данный механизм предполагает специфическое связывание активированной эстрогеном молекулы рецептора эстрогена с определенными последовательностями в геномной ДНК, которые и называются эстрогенотвечающими элементами ДНК (англ. ERE – estrogen responsive element). Это нуклеотидные последовательности вида AGGTCAnnnTGACCT, где n обозначает любой нуклеотид. Связываясь с этими последовательностями в геномной ДНК, рецепторы эстрогенов активируют транскрипцию соответствующих генов.

Механизм 2. По данному механизму активированные эстрогенами молекулы одноименных рецепторов оказывают влияние на транскрипцию генов опосредованно, через влияние на активность вспомогательных факторов транскрипции (таких как, например, AP1, NF-κB, SP1 и др.). Именно эти вспомогательные факторы, активируемые специальными сигнальными молекулами, клеточным стрессом, повышенной температурой и т.п., и регулируют экспрессию соответствующих генов. Во втором механизме эстрогены являются лишь одним из компонентов сложной системы активации генов.

Механизм 3. В рамках данного механизма (который установлен, но пока еще мало исследован) рецепторы эстрогенов вообще не взаимодействуют с геномной ДНК и даже не достигают клеточного ядра. Вместо этого активированные эстрогенами рецепторы начинают взаимодействовать с сигнальными белками внутриклеточных сигнальных путей уже в цитозоле клетки и модулируют передачу сигнала от других рецепторов (например, катехоламиновых, гормональных и др.).

При рассмотрении этих трех механизмов воздействия эстрогенов на клетку становится очевидно, что наиболее

Таблица 1. Гены человека, активность которых влияет на тромбообразование и экспрессия которых достоверно изменяется под воздействием стимуляции эстрогенами

Ген	Белок	Культура клеток	Направление действия	Ссылка
AGT	Ангиотензиноген	НерG2	↑, 1,5-кратно	[14]
APOA1	Аполипопротеин А-1	НерG2	↑, 3-кратно	[15]
BMP6	Белок костного морфогенеза 6	Остеобласты	↑, мРНК 3-кратно, белок 6-кратно	[16]
CCND2	Циклин D2	Кератиноциты	↑, 2-кратно	[17]
COX2	ЦОГ-2	Эндотелий	↑, мРНК 2-кратно, белок 3-кратно	[18]
CYP1B1	Арилуглеводородная гидроксилаза	MCF-7	↑, 7-кратно	[19]
EGR1	Ранний ростовой ответ 1	MCF-7	↑, 2-кратно	[20]
eNOS	Синтаза окиси азота	Эндотелий	↑, 2-кратно	[21]
F12	FXII	НерG2	↑, 2-кратно	[19]
HDLR	ЛПВП-рецептор	MCF-7	↑, 1,5-кратно	[22]
IGFBP1	Инсулиноподобный фактор роста – связывающий белок 1	НерG2	↑, 2-кратно	[9]
PI-9	Ингибитор протеиназы 9	НерG2	↑, 15-кратно	[9]
SULT2A1	Дегидроэпиандростерон-сульфотрансфераза	Разные ткани	↑, 3-кратно	[23]

Таблица 2. Результаты полногеномного анализа: гены, содержащие эстрогенотвечающие последовательности ERE и вовлеченные в процессы коагуляции, регуляции воспаления, вазоконстрикции			
Ген	Белок	Функция	Клиническое значение
ATRN	Аттрактин	Адсорбция клеток во время воспалительных реакций; активность хемотаксиса	Усиление воспаления – отека, боли и др.
DDAH2	Диметиларгинин амингидролаза 2	Генерация NO за счет снижения клеточных уровней метиларгининов, ингибирующих NO-синтазы	Расширение сосудов
F12	Фактор коагуляции FXII (Хагемана)	Фактор инициации свертывания крови, генерации брадикинина и ангиотензина, активирует FVII и FXI	Усиление коагуляции крови, тромбообразование
FPR1	Формилпептидный рецептор 1	Хемоаттрактантовый рецептор нейтрофилов	Усиление воспаления – отека, боли и др.
MAS1	Белок MAS1	Связывается с ангиотензином, высвобождает арахидоновую кислоту	Сужение сосудов, повышение артериального давления
TLR10	Toll-like рецептор 10	Опосредованное Т-лимфоцитами воспаление в ответ на микробные антигены	Усиление воспаления – отека, боли и др.
F13A1	FXIII	Формирует перекрестные связи фибриновых молекул	Усиление тромбообразования, замедление тромболизиса
MTHFR	Метилентетрагидрофлат-редуктаза	Снижение гомоцистеина	Способствует снижению воспаления
F5	FV	Кофактор активации FXa	Усиление коагуляции крови
HSD11B2	11-гидроксистероид-дегидрогеназа	Преобразует кортизол в неактивный кортизон	Астения, усиление коагуляции
LRP1	ЛПНП-связанный белок 1	Очистка плазмы от остатков хиломикронов	Улучшает липидный профиль

простым и мощным механизмом осуществления биологических эффектов эстрогенов является регуляция экспрессии генов через эстрогенотвечающие последовательности ДНК (механизм 1). В то время как последние два механизма могут активироваться только при определенном наборе условий внутри клетки, активация транскрипции по первому механизму (т.е. через эстрогенотвечающие последовательности ДНК) является наиболее сильным и распространенным механизмом воздействия эстрогенов на клетки. Поэтому вопрос о взаимосвязи между пероральным приемом эстрогенов и повышенным риском тромбообразования следует рассматривать прежде всего именно с учетом первого механизма.

Изменения в уровнях прокоагулянтных белков под воздействием перорального приема эстрогенов

Пероральный прием эстрогенов приводит к довольно сложным и неоднозначным изменениям уровней многих факторов свертывания крови.

С одной стороны, пероральная терапия эстрогенами стимулирует протромботические эффекты. Последние включают повышенные уровни прокоагулянтных факторов FVII, FIX, С-реактивного белка в плазме крови и снижение уровней антикоагулянтных факторов антитромбина, белков С и S, TFPI [11]. С другой стороны, при пероральном приеме эстрогенов отмечаются некоторое снижение артериального давления, частичная нормализация профиля липидов, уровней фибриногена и ингибитора активатора плазминогена, т.е. эффектов, способствующих снижению риска тромбообразования [12].

Исследования изменений экспрессии отдельных генов, задействованных в процессах тромбообразования, при стимуляции эстрогенами

Установление экспрессии отдельных генов *in vitro* представляет собой одну из основных исследовательских технологий молекулярной биологии.

Гены человека, участвующие в процессах тромбообразования, экспрессия которых непосредственно стимулируется эстрогенами, приведены в табл. 1. Заметим, что эстрогены, в основном, именно повышают экспрессию определенных генов. Это вполне понятно, принимая во внимание, что главным механизмом воздействия эстрогенов является непосредственное взаимодействие рецепторов эстрогенов с ERE-последовательностями в ДНК (механизм 1).

Гены, активируемые эстрогенами и имеющие отношение к процессам тромбообразования [13–22, 32], могут быть сгруппированы следующим образом:

- 1) биотрансформации эстрогенов (сульфотрансферазы, арилуглеводородная гидроксиллаза);
- 2) факторы роста (BMP6, EGR1, IGFBP1);
- 3) профили липопротеинов (аполипопротеины и их рецепторы);
- 4) регуляция функции сосудов (ангиотензиноген, простагландин, синтаза оксида азота);
- 5) синтез простагландинов (циклооксигеназа-2 – ЦОГ-2);
- 6) каскад свертывания крови (FXII, ингибитор протеиназы-9).

Рассмотрим полученные результаты с точки зрения влияния на тромбообразование. Активации транскрипции APOA1 (главный компонент липопротеинов высокой плотности – ЛПВП) и рецептора ЛПВП коррелируют с установленным в клинических исследованиях положительным воздействием эстрогенов на липидный профиль (например, [23, 24] и др.). Активация эндотелиальной NO-синтазы (в 2 раза), см. табл. 1, соответствует повышению синтеза вазодилатора оксида азота, в то время как повышение экспрессии ангиотензиногена (в 1,5 раза), см. табл. 1, соответствует вазоконстрикции. Таким образом, ангиотензин II может оказывать протромботическое действие через адгезию и агрегацию тромбоцитов при вазоконстрикции.

ЦОГ-2 является центральным ферментом биосинтеза простагландинов (как вазоконстрикторных, так и вазодилаторных) и их производных. В частности, ЦОГ-2 участвует в биосинтезе простагландинов H₂, E₂, простаглицлина и тромбосанов. Простагландин E₂ и простаглицлин – вазодилаторы, а тромбосаны – вазоконстрикторы, которые также способствуют агрегации тромбоцитов. При стимуляции эстрогенами экспрессия гена COX2 возрастает в 2 раза, уровни белка ЦОГ-2 повышаются в 3 раза [17]. Широкое разнообразие биологических ролей простагландинов предполагает, что активация ЦОГ-2 при приеме пероральных эстрогенов может способствовать как увеличению, так и уменьшению их протромботических влияний.

Полногеномный биоинформационный анализ взаимосвязи между эстрогенами и риском тромбоэмболии

Приведенные выше положения о взаимосвязи образования тромбов с пероральным приемом эстрогенов были дополнительно исследованы с использованием полногеномного биоинформационного анализа всех возможных сайтов связывания эстрогеновых рецепторов в геномной ДНК. Общеизвестно, что эстрогеновые рецепторы после взаимодействия с эстрогенами интернализируются (т.е. поступают внутрь клетки), затем проникают в клеточное ядро и

при пероральном приеме эстрадиола из 2000 мкг в кровообращение поступает не более 60–80 мкг.

С током крови все 60 мкг эстрогенов обязательно поступают в порталный кровоток, после чего подвергаются метаболизму. Например, из 80 мкг эстрадиола валерата образуются 60 мкг эстрадиола и 20 мкг валериановой кислоты, которая не имеет принципиального значения для эффектов эстрадиола [31]. Частично всасываясь в гепатоциты (условно, 10 мкг), эстрадиол активирует транскрипцию многих генов, в том числе генов – факторов свертывания крови FV и FXII. Поступая в кровоток, ~50 мкг эстрадиола достигает целевых органов – эндометрия и яичников [26].

С пищевым транзитом по всему кишечнику проходит 97% эстрогенов из таблетки (т.е. 1900 мкг и более) и в кровь не всасывается. Контактируя с эпителием желудочно-кишечного тракта, эстрогены приводят к усиленной пролиферации клеток толстого кишечника. В когорте 180 тыс. женщин было зарегистрировано 2762 случая колоректального рака в течение 12 лет наблюдений. Потребление пероральных эстрогенов действительно являлось достоверным фактором риска рака толстого кишечника, который вносил существенный вклад в структуру риска этого заболевания [28]. Важно заметить, что питание многих современных женщин содержит значительное количество насыщенных животных жиров, что способствует не только развитию атеросклероза, но и значительно повышает риск рака толстого кишечника [29]. Эстрогены также ингибируют холестерин-7 α -гидроксилазу – один из печеночных цитохромов системы P-450. Фермент холестерин-7 α -гидроксилаза активируется при поступлении в организм избытка насыщенных жиров [30], так что пероральный прием эстрогенов будет усиливать канцерогенное действие насыщенных жиров. Поэтому женщины, принимающие пероральные эстрогены, в обязательном порядке должны полностью исключить потребление свинины, жирной говядины, колбасы с жиром, маргарина, сыра, сметаны, сливочного масла и др.

Гелевая форма эстрогенов не приводит к раздражению кожи (как трансдермальные пластыри) и, естественно, не поступает в кишечник (как пероральные формы). В то же время, в отличие от пластырей, только что нанесенный гель не защищен от одежды, поэтому часть его буквально остается на одежде, которая соприкасается с телом. В течение 4–5 ч всасывается до 20 мкг эстрадиола с поверхности кожи, через 20–25 ч – до 50 мкг [32]. Как и в случае с пластырем, практически все это количество эстрадиола достигает эндометрия и яичников, не оказывая существенного воздействия на печеночный метаболизм. Принимая во внимание, что, во-первых, время полного всасывания 50 мкг эстрогена в составе геля с кожи составляет 20–25 ч, во-вторых, неизбежный контакт геля с одеждой и, в-третьих, более низкую биодоступность эстрогена из геля по сравнению с пластырем, становится очевидной необходимость использования дозировок эстрогена 0,5–1 мг в составе ге-

Рис. 3. Молекулярно-физиологические механизмы тромбообразования при пероральном приеме эстрогенов.



левых препаратов. Невсосавшаяся часть эстрогенов постепенно удаляется с кожи и потом в кровоток не поступает.

Практические рекомендации, следующие из исследований

Пациентки, не имеющие в анамнезе тромбозов, варикозной болезни, полипоза кишечника, заболеваний печени, желчнокаменной болезни, негативного сердечно-сосудистого анамнеза, привычного выкидыша, обусловленного антифосфолипидным синдромом или тромбофилией высокого риска, геморрагического диатеза для компенсации эстрогенового дефицита, могут использовать эстрогены в любых формах (таблетки, пластыри, гели).

При наличии у пациентки названных патологических состояний рекомендуется использовать трансдермальные формы эстрогенов строго по показаниям и под тщательным наблюдением специалиста, а также с помощью коагулограммы. Следует подчеркнуть, что трансдермальная форма эстрогенов более безопасна по сравнению с пероральной.

Воздержаться от использования эстрогенов перорально также следует при полицитемии, повышенном уровне гемоглобина, гематокрита, сгущении крови, формировании холестериновых желчных камней, повышенной ломкости сосудов и легком образовании подкожных гематом.

Применение пероральных эстрогенов категорически противопоказано при установленном лабораторно подтвержденной тромбофилии. Лабораторное подтверждение тромбофилии осуществляется на основании результатов общепринятых коагулологических тестов. Характерными признаками тромбофилии являются:

Таблица 3. Гены, содержащие эстрогенотвечающие последовательности ERE вблизи промотора (2 КБ от начала транскрипции), и белковые продукты которых участвуют в коагуляции, регуляции воспаления, вазоконстрикции

Ген	Белок	Функция
ATRN	Аттрактин	Адсорбция клеток во время воспалительных реакций; активность хемотаксиса
DDAH2	Диметиларгинин-аминогидролаза 2	Генерация NO за счет снижения клеточных уровней метиларгининов, ингибирующих NO-синтазы
F12	Фактор коагуляции XII (Хагемана)	Фактор инициации свертывания крови, генерации брадикинина и ангиотензина, активирует FVII и FXI
FPR1	Формилпептидный рецептор 1	Хемоаттрактантный рецептор нейтрофилов
MAS1	Белок MAS1	Связывается с ангиотензином, высвобождает арахидоновую кислоту
TLR10	Toll-like рецептор 10	Опосредованное T-лимфоцитами воспаление в ответ на микробные антигены
F13A1	FXIII	Формирует перекрестные связи фибриновых молекул
MTHFR	Метилентетрагидрофолатредуктаза	Снижение гомоцистеина
F5	FV	Кофактор активации FXa
HSD11B2	11-гидроксистероиддегидрогеназа	Преобразует кортизол в неактивный кортизон
LRP1	ЛПНП-связанный белок 1	Очистка плазмы от остатков хиломикрон

- гиперфибриногенемия с укорочением коагуляционных тестов, активированного времени рекальцификации, активированного частичного тромбопластинного времени;
- уменьшение уровня антитромбина и протеина С в крови;
- повышение содержания β -тромбоглобулина, тромбоцитарного фактора 4 в крови;
- снижение концентрации плазминогена, тканевого активатора плазминогена, увеличение содержания ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа в крови;
- увеличение содержания маркеров дисфункции эндотелия (фактора Виллебранда, фибронектина и др.) в крови;
- микроангиопатическая гемолитическая анемия.

Также для выбора безопасных форм эстрогенов требуется диагностика тромбофилии, в частности рекомендовано исследование прямых маркеров тромбофилии в крови: комплекса тромбин-антитромбин, F1⁺²-фрагментов протромбина, продуктов деградации фибрина и фибриногена, D-димера, плазмин- α 2-антиплазминового комплекса, внутрисосудистой и спонтанной агрегации тромбоцитов.

Заключение

В настоящем исследовании впервые четко сформулированы молекулярные механизмы протромботического воздействия эстрогенов при пероральном приеме. Ведущей из этих механизмов является активация эстрогенами транскрипции генов, кодирующих коагуляционные факторы FV и FXII. Важность этих двух механизмов обусловлена тремя независимыми экспериментальными факторами:

- 1) воздействием эстрогенов на экспрессию генов;
- 2) молекулярными механизмами тромбообразования;
- 3) существованием обязательного прохождения всего количества эстрогенов через печень при пероральном приеме.

Избыточный поток эстрогенов, проходящих через печень при пероральном применении эстрогенов, и приводит к избыточному повышению синтеза коагуляционных факторов FV и FXII (рис. 3).

Установленные молекулярные механизмы позволяют сделать ряд фундаментально важных выводов. Прежде всего пациенткам с факторами риска тромбофилии следует избегать перорального приема эстрогенов, особенно в высоких дозах. Нагрузка на печень эстрогенами при пероральном приеме значительно повышает риск тромбообразования и требует применения более безопасных способов введения эстрогенов.

По данным доказательной медицины, трансдермальное введение посредством пластырей или гелей не создает высоких концентраций эстрогенов в печени и позволяет существенно снизить негативные последствия эстрогеновой терапии [26]. При этом концентрации эстрогенов, которые вводятся трансдермально с помощью геля (например, Дивигель, 1,0 мг/сут эстрадиола) или пластыря (дозы от 25 до 100 мкг/сут) плавно нарастают, опасных уровней метаболитов

эстрогенов в плазме крови не достигается. Так как при трансдермальном введении печеночная циркуляция активных метаболитов эстрогенов сведена к минимуму, не будет происходить избыточной активации транскрипции генов FV и FXII. Поэтому при необходимости терапии эстрогенами использование именно трансдермальных эстрогенов под контролем врача позволяет существенно снизить риск цереброваскулярной патологии, венозного тромбоза и других тромбоэмболических осложнений, а также полностью избежать неблагоприятного пролиферативного воздействия эстрогенов в просвете кишечника на слизистую желудочно-кишечного тракта.

Литература

1. Gomes MP, Deitcher SR. Risk of venous thromboembolic disease associated with hormonal contraceptives and hormone replacement therapy: a clinical review. *Arch Intern Med* 2004; 164 (18): 1965-76.
2. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288 (1): 58-66.
3. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism. A case-control study. *Contraception* 1998; 57 (5): 291-301.

Дивигель

Оригинальный точно дозированный эстрадиол в виде геля с высоким профилем безопасности

Выпускается в однодозовых пакетах по 0,5 мг и 1,0 мг



Дивигель – время новых возможностей

Заместительная гормональная терапия при симптомах дефицита эстрогенов:

- ✓ Женщины репродуктивного возраста*
- ✓ Женщины с хирургической менопаузой

*Дивигель включен в клинические рекомендации «Акушерство и гинекология» под редакцией В. Н. Серова, Г. Т. Сухих, 2014 г., Глава «ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ», с. 818 - 840Я



4. Laliberte F, Dub MS, Kabler KH et al. Does the route of administration for estrogen hormone therapy impact the risk of venous thromboembolism? Estradiol transdermal system versus oral estrogen-only hormone therapy. *Menopause* 2011; 18 (10): 1052–9.
5. Shufelt CL, Merz CN, Prentice RL, Pettinger MB. Hormone therapy dose, formulation, route of delivery, and risk of cardiovascular events in women: findings from the Women's Health Initiative Observational Study. *Menopause* 2013; 1: 15–27.
6. Sweetland S, Beral V, Balkwill A et al. Venous thromboembolism risk in relation to use of different types of postmenopausal hormone therapy in a large prospective study. *J Thromb Haemost* 2012; 10(11): 1538–10111.
7. Torsbinl Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2009. In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series.
8. Krieg AJ, Krieg SA, Ahn BS, Shapiro DJ. Interplay between estrogen response element sequence and ligands controls in vivo binding of estrogen receptor to regulated genes. *J Biol Chem* 2004; 279 (6): 5025–34.
9. Jegga AG, Chen J, Gowrisankar S et al. GenomeTrafac: a whole genome resource for the detection of transcription factor binding site clusters associated with conventional and microRNA encoding genes conserved between mouse and human gene orthologs. *Nucleic Acids Res* 2007; 35 (Database: D116–21).
10. Stepanova M, Lin F, Lin VC. Establishing a statistic model for recognition of steroid hormone response elements. *Comput Biol Chem* 2006; 30 (5): 339–47.
11. Lowe GD. Hormone replacement therapy: prothrombotic vs. protective effects. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32 (5–6): 329–32.
12. Borgfeldt C, Samsioe G. Low-dose oral combination of 17beta-estradiol and norethisterone acetate in postmenopausal women decreases factor VII, fibrinogen, antithrombin and plasminogen activator inhibitor-1. *Climacteric* 2004; 7 (1): 78–85.
13. Zhao YY, Sun KL, Asbok K. Analysis of a cis-Acting Element Involved in Regulation by Estrogen of Human Angiotensinogen Gene Expression. *Sheng Wu Hua Xue Yu Sheng Wu Wu Li Xue Bao (Shanghai)* 1998; 30 (5): 445–8.
14. Zhang X, Bhavnani BR, Tam SP. Regulation of human apolipoprotein A-I gene expression by equine estrogens. *J Lipid Res* 2001; 42 (11): 1789–800.
15. Rickard DJ, Bonde SK. Bone morphogenetic protein-6 production in human osteoblastic cell lines. Selective regulation by estrogen. *J Clin Invest* 1998; 101 (2): 413–22.
16. Kanda N, Watanabe S. 17-beta-estradiol stimulates the growth of human keratinocytes by inducing cyclin D2 expression. *J Invest Dermatol* 2004; 123 (2): 319–28.
17. Tamura M, Deb S, Sebastian S et al. Estrogen up-regulates cyclooxygenase-2 via estrogen receptor in human uterine microvascular endothelial cells. *Fertil Steril* 2004; 81 (5): 1351–6.
18. Tsuchiya Y, Nakajima M, Kyo S et al. Human CYP1B1 is regulated by estradiol via estrogen receptor. *Cancer Res* 2004; 64 (9): 3119–25.
19. Chen CC, Lee WR, Safe S. Egr-1 is activated by 17beta-estradiol in MCF-7 cells by mitogen-activated protein kinase-dependent phosphorylation of ELK-1. *J Cell Biochem* 2004; 93 (5): 1063–74.
20. Kleinert H, Euchenbofer C, Ibrig-Biedert I et al. Estrogens increase transcription of the human endothelial NO synthase gene: analysis of the transcription factors involved. *Hypertension* 1998; 31 (2): 582–8.
21. Lopez D, Sanchez MD, Shea-Eaton W, McLean MP. Estrogen activates high-density lipoprotein receptor gene via binding to estrogen response elements and interaction with sterol regulatory element binding protein-1A. *Endocrinology* 2002; 143 (6): 2155–68.
22. Seely J, Amigh KS, Suzuki T. Transcriptional regulation of dehydroepiandrosterone sulfotransferase (SULT2A1) by estrogen-related receptor alpha. *Endocrinology* 2005; 146 (8): 3605–13.
23. Reddy Kilim S, Chandala SR. A comparative study of lipid profile and oestradiol in pre- and post-menopausal women. *J Clin Diagn Res* 2013; 7 (8): 1596–8 doi.
24. Maximov PY, Lee TM, Jordan VC. The discovery and development of selective estrogen receptor modulators (SERMs) for clinical practice. *Curr Clin Pharmacol* 2013; 8 (2): 135–55.
25. Citarella F, Felici A, Farsetti A, Pontecorvi A, Fantoni A. Estrogen induction and contact phase activation of human factor XII. *Steroids* 1996; 61 (4): 270–6.
26. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лыманова ОА и др. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции*. 2013; 6: 86–96.
27. Travassos de Figueiredo Alves, Amelia Sobreira Gomes M, Clapauch R. Comparison of gel and patch estradiol replacement in Brazil, a tropical country. *Maturitas* 2000; 36 (1): 69–74.
28. Wells BJ, Kattan MW, Cooper GS et al. Colorectal Cancer Predicted Risk Online (CRC-PRO) Calculator Using Data from the Multi-Ethnic Cohort Study. *J Am Board Fam Med* 2014; 27 (1): 42–55.
29. Gingras D, Béliveau R. Colorectal cancer prevention through dietary and lifestyle modifications. *Cancer Microenviron* 2011; 4 (2): 133–9.
30. Coyne MJ, Bonorris GG, Chung A et al. Estrogen enhances dietary cholesterol induction of saturated bile in the hamster. *Gastroenterology* 1978; 75 (1): 76–9.
31. Громова ОА, Торшин ИЮ, Лыманова ОА. Сравнительное исследование доказательной базы эффективности и безопасности применения пероральной и трансдермальной форм заместительной гормональной терапии эстрогенами у женщин в различные возрастные периоды. *Проблемы репродукции*. 2013; 6: 86–96.
32. Jarvinen A, Granander M, Nykanen S et al. Steady-state pharmacokinetics of oestradiol gel in post-menopausal women: effects of application area and washing. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104 (Suppl): 14–8.

———— * ————