

Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие?

О.В. Якушевская^{✉1}, С.В. Юренева¹, А.Э. Протасова^{2–4}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

✉aluckyone777@gmail.com

Аннотация

Цель. Провести анализ и систематизировать имеющуюся информацию относительно патогенетических механизмов гормонального канцерогенеза.

Материалы и методы. В обзор включены данные зарубежных статей, опубликованных в PubMed и Medline, и отечественные работы, помещенные на eLibrary.ru за последние 20 лет.

Результаты. В настоящее время термин «эстрогены» достаточно часто употребляется в контексте гормонального канцерогенеза. По мнению большинства исследователей, осознание его тонкостей не должно укладываться в узкие рамки рецептор-опосредуемой пролиферации, индуцируемой эстрогенами в тканях-мишенях. Понятие «эстробиом» как совокупность всех механизмов, обеспечивающих реализацию эффектов эстрогенов, должно включать в себя не только сами гормоны и «родные» рецепторы, но и ферменты, участвующие в их синтезе, метаболиты эстрогенов, микробиоту кишечника, а также генетические и эпигенетические факторы.

Заключение. При анализе онкологического риска необходимо комплексно оценивать предрасполагающие факторы и гормонально-метаболические предпосылки развития неопластического процесса.

Ключевые слова: гормональный канцерогенез, эстрогены, метаболиты эстрогенов, рецепторы эстрогенов, микробиота.

Для цитирования: Якушевская О.В., Юренева С.В., Протасова А.Э. Метаболизм эстрогенов: почему так важно сохранять равновесие? Гинекология. 2019; 21 (6): 31–35. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190752

Review

Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance?

Oksana V. Yakushevskaya^{✉1}, Svetlana V. Yureneva¹, Anna E. Protasova^{2–4}

¹Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

³Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

⁴Almazov National Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia

✉aluckyone777@gmail.com

Abstract

Aim. To analyze and systematize the available information on pathogenetic mechanisms of hormonal carcinogenesis.

Materials and methods. The review includes data from foreign articles published in PubMed and Medline and national works posted on eLibrary.ru over the past 20 years.

Results. Currently, the term "estrogen" is often used in the context of hormonal carcinogenesis. According to most researchers, it should not fit into the narrow framework of receptor-mediated proliferation induced by estrogens in target tissues. The concept of "estrobiome" as a combination of all mechanisms providing the realization of estrogen effects should include not only hormones and "native" receptors themselves, but also the enzymes involved in their synthesis, estrogen metabolites, intestinal microbiota, as well as genetic and epigenetic factors.

Conclusions. When analyzing cancer risk, it is necessary to comprehensively assess contributing factors and hormonal-metabolic preconditions for neoplastic process.

Key words: carcinogenesis, estrogen, estrogen metabolites, estrogen receptors, microbiome.

For citation: Yakushevskaya O.V., Yureneva S.V., Protasova A.E. Estrogen metabolism: why it's so crucial to keep the balance? Gynecology. 2019; 21 (6): 31–35. DOI: 10.26442/20795696.2019.6.190752

Гормоны являются частью многокомпонентной системы, реализующей межклеточные взаимодействия. Скорость синтеза и секреции гормона эндокринной железой, связь с транспортными белками плазмы, сосудистая проницаемость, а также скорость и направленность его метаболических превращений определяют уровень гормональной нагрузки. Женский организм в течение всей жизни находится в условиях «нагрузки» эстрогенами. Эстрогены, циркулирующие в плазме, представлены эстроном (Е1), эстрон сульфатом (Е1S), эстрадиолом (Е2) и эстриолом (Е3). Практически весь Е3 продуцируется плацентой во время беременности. Отдельно необходимо выделить эстетрол (Е4), синтезирующийся в печени плода женщины во время беременности. Это эстроген обладает низким сродством к ядерным рецепторам эстрогенов (ЕR). Большинство авторов полагают, что Е4 может рассматриваться в качестве потенциального селективного модуля-

тора ER с возможным применением в клинической практике у женщин [1]. В яичниках продуцируется более 95% циркулирующего Е2 и 50% Е1. Остальная их часть конвертируется в периферических тканях (синцитиотрофобласт плаценты, фибробласт жировой ткани и кожи, остеобласты и хондроциты, нейроны, астроциты, мышечные клетки, молочная железа) [1]. Метаболическая активность эстрогенов имеет обратную зависимость от сродства гормона к глобулину, связывающему половые стероиды, и/или содержания альбумина. Основная часть Е2 связана с альбумином (60%) и глобулином, связывающим половые стероиды (38%). Приблизительно 2% Е2 находится в активном (несвязанном) состоянии. Эта форма диффундирует в клетки-мишени, где связывается с «родными» рецепторами и проводит сигнал геномным и негеномным путями.

Е2 является самым мощным из трех основных эстрогенов. Он связывается непосредственно со своим рецепто-

бренные (mERs). Кроме того, существуют их сплайсинговые варианты (подтипы). Классический путь активации ER основан на непосредственном их взаимодействии с лиганд-связывающим доменом. После активации ER связывается с эстроген-чувствительным элементом (estrogen response element – ERE) или альтернативным регуляторным элементом, локализованным в области промоторной части генов. ER могут изменять активность генов через другие транскрипционные элементы (Sp1, Jun, Fos, NFkB) без предварительного связывания ER с ERE [12]. Активация генов через ядерный путь передачи сигналов ER сопровождается образованием кинетически стабильных комплексов рецептор-кофактор и инициацией более устойчивого и длительного ответа. Мутации в ядерных рецепторах сопровождаются нарушениями гормональной регуляции и ассоциируются с развитием опухолей. В настоящее время выделено более 1 тыс. эстроген-чувствительных генов [13], которые характеризуются наличием специфических регуляторных элементов в области своих промоторов и, соответственно, могут быть активированы или подавлены эстрогенами.

Неклассический путь регуляции генетической транскрипции требует участия определенных коактиваторов (например, AP1,2, activator protein, – регуляторный элемент транскрипционных факторов семейства Jun/Fos), без участия ДНК-связывающего домена ER [12].

Негеномные (быстрые) эффекты осуществляются независимо от транскрипционных генетических процессов и объясняются наличием mERs, которые в основном являются G-белковыми рецепторами (серпентиновые R). G-белки – универсальные посредники в передаче гормональных сигналов от рецепторов клеточной мембраны к эфektorным белкам, вызывающим конечный клеточный ответ (Gs стимулируют, Gi ингибируют аденилатциклазу). Варианты реакции аденилатциклазы на гормональную стимуляцию в опухолевой и предопухолевой ткани также разнообразны – от ее ослабления до развития гиперответа. Баланс в соотношении эстрогенных и антиэстрогенных свойств у целого ряда соединений с остаточной эстрогенной активностью может определяться цАМФ-зависимым фосфорилированием клеточных белков. Мембранные рецепторы обеспечивают быструю передачу сигнала также за счет активации каскада митоген-активируемых протеинкиназ [14]. Мутация генов, кодирующих α -субъединицы G-белков, нередко рассматривается как пусковой механизм опухолевого роста [15], что свидетельствует о разнообразии форм и способов вовлечения систем поддержания тканевой чувствительности к гормонам в процесс канцерогенеза.

После открытия ER β представления о сигнальных путях эстрогенов значительно изменились. Эффект эстрогенов часто проявляется как балансирующее действие между ER α и ER β , где ER α играет проактивную роль, а ER β имеет ингибирующую (подавляющую) функцию. Результаты многочисленных исследований позволили считать, что дисбаланс в экспрессии ER α / ER β является предпосылкой к прогрессии эстрогенозависимых опухолей [16]. ER могут оказывать влияние на свою собственную экспрессию, и подобная ауторегуляция, как полагают, способна приводить к накоплению этих рецепторов в ряде тканей-мишеней с последующей гиперреактивацией соответствующей сигнальной системы [17].

Таким образом, существует лигандзависимая (стероидергическая) и лиганднезависимая (пептиддергическая) стимуляция ER. Исследования, которые затрагивают более осязаемые изменения генов рецепторов, в частности по типу делеций, до сих пор обсуждались в отношении уже сформировавшихся новообразований, а изучение аллельного полиморфизма тех же генов пока не дало статистически достоверных результатов. Нарушения регуляции на всех уровнях передачи сигнала от пептидных гормонов до ростовых факторов выявляются при неопластической трансформации значительно чаще, чем мутации генов.

Технология иммуногистохимического определения рецепторного статуса опухолей хорошо отработана и ши-

роко применяется в онкологической практике. Однако экспрессия рецепторов не должна относиться к шаблонным прогностическим маркерам, т.к. результаты некоторых исследований носят противоречивый характер. Например, как в опухолях, так и в неизменной ткани молочной железы может быть обнаружено от 3 до 5 изоформ ER β [18]. При немелкоклеточном раке легкого ER β выступают в качестве промотора роста опухоли [19]. Степень вовлечения эстрогенов в стромальные изменения, иммунологический ответ и механизмы метастазирования относятся к перспективным направлениям в изучении гормонального канцерогенеза.

Имуногистохимический анализ неизменной ткани должен служить отправной точкой для решения вопроса о роли тканевой чувствительности к гормонам в развитии злокачественных новообразований [20]. В рамках обсуждения гормонального канцерогенеза следует отметить не только качественные изменения состояния стероидных рецепторов, но и количественные сдвиги. Число ER особенно важно в случае резких изменений концентрации лиганда. При длительном дефиците эстрогенов ER меняются «качественно», становясь более чувствительными к собственному гормону, обеспечивая селективную активацию лишь определенных генов. Поддержание оптимальных уровней эстрогенов (состояние эу-эстрогемии) при своевременном начале МГТ позволяет сохранить функциональную плотность и чувствительность ER и, соответственно, получить максимальный протективный эффект в отношении общего метаболизма, костной ткани, сосудистой стенки, центральной нервной системы [21].

В настоящее время существует потребность в эстрогенах с благоприятным фармакологическим профилем (усиленный протективный эффект в отношении метаболизма и сердечно-сосудистой системы в период менопаузы и отсутствие стимулирующего канцерогенного влияния) [22, 23]. Появилась информация о разработке структурно новых эстрогенов (Иллинойский университет Урбан-Шампейн, США), которые активируют избирательные сигнальные пути ER и иницируют благоприятные плейотропные эффекты со стороны тканей-мишеней. Посредством структурного изменения эстрогенных лигандов была уменьшена аффинность связывания с ядерными ER и сохранены основные химические и физические свойства эстрогенов. Авторами был сформирован **Pathway Preferential Estrogens (PaPE)** – преимущественный путь эстрогенной стимуляции посредством передачи сигналов через мембранные ER. PaPE обеспечивает генетическую регуляцию клеточных и биологических процессов, не касающихся репродуктивных органов на модели животных. В будущем, после дополнительных исследований, эстрогены с мембранным преференциальным путем сигнализации перспективны для использования в качестве МГТ у постменопаузальных женщин [24].

Микробиом кишечника. Имеющиеся современные знания не позволяют найти объяснение, например, почему не у всех заядлых курильщиков развивается рак легких, не все пациенты с инфекционным гепатитом В в перспективе имеют злокачественные опухоли печени и не у всех женщин прогрессируют эстрогенозависимые онкологические заболевания. С разработкой новых научных инструментов растет интерес к установлению роли микробиома в развитии неопластического процесса. Число бактериальных клеток, живущих в нашем пищеварительном тракте, в 10 раз превосходит число клеток, из которых состоит наше тело. Соотношение, безусловно, впечатляющее. Однако возникает вопрос, какую роль они играют в нашей жизни? Инициальная колонизация человека происходит сразу после рождения. Большая часть бактериальной популяции остается существовать с человеком в течение всей жизни, только незначительная часть подвергается изменениям. Виром человека представлен стойкими колонизирующими популяциями вирусов, которые изучены пока недостаточно. Каждая анатомическая ниша характеризуется своей микробной композицией, эволюционирующей в течение

жизни, но амплитуда этих преобразований пока неизвестна. Отдельные микроорганизмы микробиома могут конкурировать и сотрудничать друг с другом, а их метагеном характеризуется функциональной и генетической пластичностью [25, 26].

Метаболизм эстрогенов в определенной степени опосредован работой эстроболома – специфических колоний бактерий, отвечающих за уровни рециркулируемых эстрогенов. Метаболизм эстрогенов осуществляется в фекальном экстракте *ex vivo* и включает процессы восстановления, окисления, образование E2 из E1, а также эстрадиола 3-глюкуроонида и E1 (из E2 и E13-S) и E3 (из 16 α -OH-E1). Сокращение популяции специфических кишечных бактерий у человека, например при приеме антибактериальных препаратов, способствует увеличению экскреции конъюгированных эстрогенов с калом и снижению экскреции с мочой [25].

Наличие функционально отличных паттернов, влияющих на состав бактериальных сообществ кишечника, привело к необходимости проведения более широкой категоризации филогенетических энтеротипов. Генетические особенности и факторы окружающей среды определяют функциональное состояние микробиоты, соответственно, модулируют онкологические риски в первую очередь рака эндометрия (1-го типа), молочной железы (люминальные подтипы) и некоторых гистологических типов рака яичников [27].

Бактерии, живущие в человеческом организме, поглощают любые питательные вещества, попадающиеся им на пути (будь это пища, съеденная человеком, или лекарство, которое он принял). Но подобная пищевая «универсальность» может стать настоящей проблемой, если микроорганизмы метаболизируют лекарства в бесполезные или даже ядовитые вещества. Высокий метаболизм представителей микробиоты ассоциирован с высоким уровнем активности β -глюкуроонидазы и, соответственно, с синтезом β -глюкуроонида. Это определяет склонность к реабсорбции токсических субстанций, входящих в состав каловых масс, и повышению онкологических рисков. Создание и поддержание микробиоты с уменьшенной деконъюгационной активностью позволит снизить риски эстрогеносредованного канцерогенеза [25].

Заключение

При обсуждении современных аспектов гормонального канцерогенеза, как правило, чаще подразумевается ситуация гиперстимуляции эстрогенами. В рамках неблагоприятного влияния эстрогенов принято выделять две основные концепции: промоторную (физиологическую) и генотоксическую. Их основные элементы – стимуляция пролиферации и генотоксическое/мутагенное повреждение ДНК клеток под влиянием гормона – способны комбинироваться между собой. Изучение качественных сдвигов в гормонообразовании является одним из важных этапов в развитии представлений о механизмах опухолевого роста, индуцированного гормонами и гормоноподобными факторами. Однако гормональный канцерогенез и события, к нему предрасполагающие, – несомненно, результат комплексных и многокомпонентных процессов.

В настоящее время в процесс реализации эстрогенного влияния вовлечены разные механизмы, при доминировании которых в определенных условиях возникают предпосылки к неопластическому процессу. Провести параллель между изменениями в нормальных тканях и их предрасположенностью к опухолевому росту пока не представляется возможным, и имеющиеся данные не позволяют сделать окончательных выводов. Поэтому определение явного фенотипического эквивалента измененной тканевой реакции на гормон, который стал бы специфическим диагностическим маркером, является приоритетным направлением в изучении гормонального канцерогенеза.

Анализируя каждую клиническую ситуацию, связанную с неопластическим процессом, необходимо понимать, что каждая опухоль имеет свою индивидуальную историю

и сценарий развития. Любая опухоль – это результат системных патологических перестроек организма. Многосторонняя оценка и соответствующее осознание полиэтиологического и многоступенчатого характера канцерогенеза позволят в будущем отойти от шаблонных представлений.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литературные ссылки

1. Сметник В.П. Эстрогены: от синтеза до клинического применения. М.: Практическая медицина, 2012. [Smetnik V.P. Estrogens: from synthesis to clinical use. Moscow: Prakticheskaya meditsina, 2012 (in Russian).]
2. Barnes RB, Levrant SG. In: Treatment of the postmenopausal women. Basic and clinical aspects, 3d edn. By R.A.Lobo, 2007; p. 767–77.
3. Santen R, Song R, Zhang Z, Kumar R. Adaptive hypersensitivity to estrogen: mechanisms for superiority of aromatase inhibitors over selective estrogen receptor modulators for breast cancer treatment and prevention. *Endoc-Relat Cancer* 2003; 10: 111–30.
4. Hecker M, Park JW. Effects of atrazine on CYP19 gene expression and aromatase activity in testes and on plasma sex steroid concentrations of male African clawed frogs. *ToxSci (United States)* 2005; 86 (2): 273–80.
5. Yao J, Li Y, Chang M et al. Catechol estrogen 4-hydroxyequilenin is a substrate and an inhibitor of catechol-O-methyltransferase. *Chem Res Toxicol (United States)* 2003; 16 (5): 668–75.
6. Matthews CE, Fowke JH, Dai Q, Leon Bradlow H. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes Control (Netherlands)* 2004; 15 (5): 473–81.
7. Lee JR, Zava D, Hopkins V. What your doctor may not tell you about breast cancer. How hormone balance may save your life. Warner Books, Inc., New York, NY, 2002.
8. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen Metabolism and Breast Cancer. *Cancer Lett* 2015; 356: 231.
9. Lakhani NJ, Sarkar MA. 2-methoxyestradiol, a promising anticancer agent. *Pharmacother* 2003; 23: 165–72.
10. Lavigne JA, Goodman JE, Fonong T. The effects of catechol-O-methyltransferase inhibition on estrogen metabolite and oxidative DNA damage levels in estradiol-treated MCF-7 cells. *Cancer Res* 2017; 61: 488–94.
11. Arslan AA, Shore RE, Afanasyeva Y, Koenig KL. Circulating estrogen metabolites and risk for breast cancer in premenopausal women. *Can Epid Biom Prev* 2009; 18: 2273–9.
12. Bjornstrom L, Sjoberg M. Mechanisms of Estrogen Receptor Signaling: convergence of genomic and nongenomic action on target genes. *Mol Endocr* 2005; 19 (14): 833.
13. Weikum ER, Liu X, Ortlund EA. The nuclear receptor superfamily: A structural perspective. *Protein Sci* 2018; 27 (11): 1876–92. DOI: 10.1002/pro.3496
14. Safe S, Jin UH, Hedrick E et al. Minireview: role of orphan nuclear receptors in cancer and potential as drug targets. *Mol Endocrinol* 2014; 28 (2): 157–72.
15. Bezerra MG, Latronico AC, Fragoso MC. Endocrine tumors association to protein Gs alpha/Gialpha mutations. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2005; 49 (5): 784–90.
16. Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptors signaling: identification and mechanisms of action. *J Chem Res Tox* 2011; 24 (1): 6.
17. Berger C, Qian Y, Chen X. The p53-estrogen receptor loop in cancer. *Curr Mol Med* 2013; 13 (8): 1229–40.
18. Oh H, Eliassen AH, Beck AH et al. Breast cancer risk factors in relation to estrogen receptor, progesterone receptor, insulin-like growth factor-I receptor, and Ki67 expression in normal breast tissue. *NPJ Breast Cancer* 2017; 3: 39.
19. Hsu LH, Chu NM, Kao SH. Estrogen, Estrogen Receptor and Lung Cancer. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (8): 1713.
20. Swisshelm K. Concepts of immortalization in human mammary epithelial cells. *Prog Mol Subcell Biol* 2000; 24: 155–72.
21. Якушевская О.В. Менопауза – новый старт в женской судьбе. *Медицинский совет*. 2019; 7: 126–32.

- [*Iakushevskaja O.V. Menopauza – novyi start v zhenskoi sud'be. Meditsinskii sovet. 2019; 7: 126–32 (in Russian).*]
22. Сухих Г.Т., Сметник В.П., Юренева С.В. и др. *Менопауза и климактерическое состояние у женщин. Клинические рекомендации. М., 2016.*
[*Sukhikh G.T., Smetnik V.P., Yureneva S.V. et al. Menopause and menopause in women. Clinical recommendations. Moscow, 2016 (in Russian).*]
23. Юренева С.В., Ильина Л. М., Якушевская О.В. *Менопаузальная гормональная терапия: качество жизни сегодня и в долгосрочной перспективе. Гинекология. 2016; 18 (1): 24–9.*
[*Yureneva S.V., Ilyina L.M., Yakushevskaya O.V. Menopausal hormone therapy in postmenopausal women: the quality of life today and in the long term. Gynecology. 2016; 18 (1): 24–9 (in Russian).*]
24. Madak-Erdogan et al. *Design of pathway-preferential estrogens that provide beneficial metabolic and vascular effects without stimulating reproductive tissues. Sci Signal. Author manuscript; available in PMC 2016 June 07.*
25. Plottel CS, Blaser MJ. *Microbiome and Malignancy. Cell Host & Microbe 10. Elsevier Inc., 2011; p. 324.*
26. Benson AK, Kelly SA. *Individuality in gut microbiota composition is a complex polygenic trait shaped by multiple environmental and host genetic factors. PNAS 2010; 107 (44): 18933–8.*
27. Arumugam M, Raes J, Pelletier E et al. *MetaHIT Consortium. Enterotypes of the human gut microbiome. Nature 2011; 473: 174–80.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Якушевская Оксана Владимировна – канд. мед. наук, науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: aluckyone777@gmail.com

Юренева Светлана Владимировна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд-ния гинекологической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Протасова Анна Эдуардовна – д-р мед. наук, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО СПбГУ, зав. учебной частью каф. онкологии, проф. каф. онкологии ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», проф. каф. акушерства и гинекологии ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова», рук. центра онкологии ООО «АВА-ПЕТЕР». E-mail: protasova1966@yandex.ru

Oksana V. Yakushevskaya – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: aluckyone777@gmail.com

Svetlana V. Yureneva – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: syureneva@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2864-066X>

Anna E. Protasova – D. Sci. (Med.), Prof., Saint Petersburg State University, Mechnikov North-Western State Medical University, Almazov National Medical Research Center, Head of the Center of oncology of AVA-PETER. E-mail: protasova1966@yandex.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 09.12.2019

Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.12.2019