

Нейропротективные свойства эстетрола в составе комбинированных оральных контрацептивов

М.Р. Оразов[✉], В.В. Ермаков, Д.С. Новгинов

ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Аннотация

Одним из наиболее эффективных методов контрацепции являются комбинированные гормональные контрацептивы, обладающие помимо основного своего действия согласно действующей инструкции рядом сопутствующих положительных эффектов, оказываемых на женский организм, – неконтрацептивными эффектами. К ним можно отнести хорошо предсказуемый и контролируемый «менструальный цикл» (менструальноподобную реакцию), антиандрогенный, антианемический эффект за счет снижения объема менструальной кровопотери, уменьшение выраженности дисменореи, предменструального синдрома, снижение риска развития воспалительных заболеваний органов малого таза, внематочной беременности, ряда доброкачественных и злокачественных опухолей репродуктивной системы. Сюда же можно отнести и влияние комбинированных оральных контрацептивов (КОК) на центральную нервную систему, причем зачастую под этим подразумевается не только действие КОК на гипоталамо-гипофизарные структуры, регулирующие уровень половых гормонов, но и влияние их на психоэмоциональное здоровье женщин. Длительное время основным эстрогеновым компонентом КОК оставался этинилэстрадиол, механизмы влияния которого на нервную систему хоть и не были изучены исчерпывающе, но при этом оставались довольно схожими вне зависимости от гестагенного компонента, при этом влияние это не всегда было строго положительным: прием контрацептивов, содержащих этинилэстрадиол, может приводить к повышению эмоциональной лабильности, тревожности и депрессивных расстройств. Данные свойства не могли не оставаться незамеченными, подталкивая исследователей к поиску нового эстрогена, лишённого указанных нежелательных явлений. Таковым оказался давно известный, но незаслуженно «забытый» эстетрол. Результаты многочисленных исследований отмечают выраженный нейропротективный эффект последнего, что может не только помочь повысить удовлетворенность пациенток гормональными контрацептивами и, соответственно, приверженность их приему, но и открывает широкие возможности для использования данного препарата за пределами гинекологической практики.

Ключевые слова: эстетрол, гормональная контрацепция, нейропротекция

Для цитирования: Оразов М.Р., Ермаков В.В., Новгинов Д.С. Нейропротективные свойства эстетрола в составе комбинированных оральных контрацептивов. Гинекология. 2023;25(2):258–261. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202052

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Neuroprotective effects of estetrol in combined oral contraceptives: A review

Mekan R. Orazov[✉], Vasily V. Ermakov, Dmitrii S. Novginov

People's Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow, Russia

Abstract

One of the most effective contraception methods is combined hormonal contraceptives. According to the current prescribing information, in addition to their primary effect, they have several concomitant positive effects on the female body – non-contraceptive effects. These include a well-predictable and controlled "menstrual cycle" (menstrual-like reaction), anti-androgenic effect, anti-anemic effect due to reduced menstrual blood loss, reducing the severity of dysmenorrhea and premenstrual syndrome, reducing the risk of pelvic inflammatory diseases, ectopic pregnancy, and some benign and malignant tumors of the reproductive system. Combined oral contraceptives (COCs) also have effects on the central nervous system, hypothalamic-pituitary structures that regulate sex hormones, and the psycho-emotional health of women. For a long time, the main estrogen component of COCs remained ethinylestradiol. Although not well-studied, its mechanisms of action on the nervous system are similar, regardless of the progestogen component. However, the effect was not entirely positive: taking contraceptives containing ethinylestradiol can lead to increased emotional lability, anxiety, and depressive disorders. It drives researchers to search for new estrogen without these adverse properties. Such is the long-known but overlooked estetrol. Numerous studies indicate a pronounced neuroprotective effect of estetrol, which can increase patients' satisfaction with hormonal contraceptives and their compliance. It also opens up great opportunities for the use of this drug beyond gynecological practice.

Keywords: estetrol, hormonal contraception, neuroprotection

For citation: Orazov MR, Ermakov VV, Novginov DS. Neuroprotective effects of estetrol in combined oral contraceptives: A review. Gynecology. 2023;25(2):258–261. DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202052

Гормональные, а именно комбинированные, оральные контрацептивы (КОК) – одна из наиболее часто назначаемых групп препаратов в практике акушера-гинеколога. Основное показание к их назначению – контрацепция, эффективность которой при правильном приеме

неоднократно подтверждена множеством исследований и метаанализов, но с учетом особенностей современной жизни, состояния здоровья женщин, а также благодаря постоянному научному поиску все более важную роль играют и неконтрацептивные эффекты КОК. К ним относят умень-

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Оразов Мекан Рахимбердыевич – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: omekan@mail.ru; ORCID: 0000-0002-5342-8129

Ермаков Василий Владимирович – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН. E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Новгинов Дмитрий Сергеевич – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом перинатологии. E-mail: novginov_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

[✉]Mekan R. Orazov – D. Sci. (Med.), People's Friendship University of Russia (RUDN University). ORCID: 0000-0002-5342-8129

Vasily V. Ermakov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: ermakov_vsvl@pfur.ru; ORCID: 0000-0001-5734-9703

Dmitrii S. Novginov – Assistant, People's Friendship University of Russia (RUDN University). E-mail: novginov_ds@pfur.ru; ORCID: 0000-0002-7184-8469

шение проявлений гиперандрогении (себорея, гирсутизм, акне), уменьшение объема менструальной кровопотери и степени тяжести дисменореи, снижение риска рака тела матки и рака яичников, а также многие другие [1, 2]. Известно, что за значительную часть данных эффектов отвечает прогестинный компонент, в то время как роль эстрогеновой составляющей (в подавляющем большинстве КОК представленной этинилэстрадиолом – ЭЭ) в основном сводилась к поддержанию пролиферации эндометрия и, соответственно, контролю цикла.

На заре использования гормональной контрацепции в 60-х годах прошлого века концентрация ЭЭ в КОК составляла 100 мкг, что становилось причиной множества побочных эффектов. Наиболее опасные из них – тромботические осложнения – в сочетании с прочими побочными явлениями на долгие годы вселили опасение в женщин, выбирающих тот или иной метод контрацепции, и привели к существующей до настоящего времени гормонофобии, искоренить которую, к сожалению, пока не удается. Позднее на основе накопленных данных об эффективности и безопасности, концентрацию ЭЭ удалось снизить до 20–30 мкг, что, однако, не позволило полностью лишить КОК свойственных им, пусть и в гораздо меньшей степени в сравнении с изначальной частотой, возможных осложнений, нежелательных явлений (НЯ) и ограничений к применению. Перечисленное подтолкнуло фармацевтические компании к дальнейшему поиску и, как следствие, к производству оральных контрацептивов с натуральными эстрогенами. Однако и они, несмотря на лучшую переносимость и более высокие уровни безопасности, не смогли в полной мере удовлетворить ни акушеров-гинекологов, ни потребительниц контрацептивов, так как по сути своей содержали пусть и модифицированный, но все тот же эстрадиол.

Более 12 лет прошло с момента выпуска предыдущего КОК с натуральным эстрогеном, однако исследования не стоят на месте, фармацевтические компании в тесном сотрудничестве с акушерами-гинекологами постоянно стремятся не только уменьшить число побочных эффектов, но и добавить эффекты положительные, с учетом как запросов женщин, так и условий окружающей среды и современного ритма жизни, а это уже требует совершенно иного подхода и, как следствие, совершенно иного состава КОК. Результатом таких поисков стала разработка нового препарата, содержащего уже хорошо изученный и распространенный в КОК гестаген дроспиренон, а также впервые используемый в оральных контрацептивах эстроген эстетрол.

Эстетрол (Е4) – натуральный эстроген, описанный в 1965 г., впервые выделен из мочи беременных женщин и новорожденных детей. Он является уникальным эстрогенным стероидным гормоном с четырьмя гидроксильными группами, вырабатывается исключительно печенью плода и, соответственно, определяется в крови женщин только во время беременности. Потребовалось почти 20 лет, чтобы понять, что этот эстроген является настоящим сокровищем как для использования в составе КОК, так и для менопаузальной гормональной терапии. В 2021 г. контрацептив с Е4 одобрен двумя самыми авторитетными организациями – Европейским медицинским агентством и Управлением по контролю пищевых продуктов и лекарств в США. Получены данные о меньшем по сравнению с прочими используемыми в клинической практике эстрогенами влиянии Е4 на углеводный обмен и свертывающую систему крови, о лучшем заживлении ран при местном использовании. Его эффекты обусловлены не только свойственной всем эстрогенам активностью, но и уникальным селективным действием на мембранные и ядерные эстрогеновые рецепторы, что проявляется прежде всего в тканях

молочной железы. Е4 способен подавлять пролиферативную активность эстрадиола, снижая вероятность развития рака молочной железы, а по результатам ряда исследований, Е4 может использоваться в лечении антиэстроген-резистентного рака, приводя к уменьшению размеров опухоли. Это значительно повышает профиль безопасности препаратов, содержащих Е4, радикально отличая его от предыдущих поколений эстрогенов [3, 4].

Одним из важных направлений в изучении влияния КОК на организм является *их непосредственное действие на центральную нервную систему (ЦНС) и психоэмоциональную сферу женщин*. Известно, что гормональные контрацептивы, содержащие ЭЭ, обладают рядом НЯ. Так, эмоциональная лабильность при приеме КОК с ЭЭ отмечается с частотой $\geq 1/100$ – $< 1/10$, а повышенная тревожность, депрессия – с частотой $\geq 1/1000$ – $< 1/100$, что в условиях современного ритма жизни и повышенного уровня стресса для многих женщин может стать важным фактором, определяющим выбор того или иного метода контрацепции [5, 6]. *Вот почему эстрогеновый компонент КОК нового поколения должен был не только иметь значительно меньшую вероятность развития данных эффектов, но и оказывать протективное действие*, помогая женщинам поддерживать стабильное психоэмоциональное состояние и работоспособность на высоком уровне. На эту роль подошел упомянутый ранее Е4, продемонстрировавший в ряде исследований убедительные нейропротективные свойства, при этом часть этих свойств присуща всем эстрогенам, а часть характерна только для Е4, что позволяет назвать данный гормон *поистине уникальным* [5].

Нейропротекторные свойства эстрогенов могут реализовываться различными путями, например, через активацию ядерных эстрогеновых рецепторов половые стероиды влияют на лимбическую систему, ответственную за эмоции и поведение, вызывая модуляцию транскрипции нейротрофинов и их рецепторов (BDNF – нейротрофический фактор мозга происхождения, NGF – фактор роста нервов); нейротрофины в свою очередь могут активировать эстрогеновые рецепторы в отсутствие эстрогенов. Регуляция морфологии и экспрессии глиальных клеток приводит к снижению активации нуклеарного фактора каппа-би в глиальных клетках, который регулирует многие провоспалительные гены [6].

Эстрогены могут оказывать негеномные, так называемые «быстрые», эффекты, связываясь с мембранными эстрогеновыми рецепторами. За счет этого активируется фосфолипаза, снижается перевозбуждение, уменьшается оксидативный стресс в нейронах. Негеномные эффекты эстрогенов затрагивают механизмы нейропередачи: изменение концентрации и доступности таких нейромедиаторов, как серотонин и норадреналин. Эстрогены способствуют вытеснению триптофана из связанного состояния с альбумином плазмы, усилению синтеза и транспорта серотонина. Полагают, что модуляция эстрогенами серотонинергического и адренергического тонуса определяет положительное влияние терапии эстрогенами на настроение и поведение женщин. Эстрогены увеличивают транспорт глюкозы в головной мозг (ГМ) и усиливают ее метаболизм, что, соответственно, улучшает трофику и функционирование нейронов [6].

Также эстрогены могут увеличивать способность астроцита поглощать глутамат и подобным образом предотвращать опосредованную токсичностью глутамата потерю нейронов [7, 8]. Эстрогены играют важную роль в подавлении нейровоспаления [9] и активации путей ERK, которые необходимы для поддержания морфологии нейронов [10].

Недавние исследования доказали, что нейропротекторные эффекты эстрогенов также зависят от их выраженных

антиоксидантных свойств и положительно коррелируют с количеством фенольных фрагментов в их структуре. Наличие свободной фенольной группы ОН крайне важно для защиты от окислительного стресса [11]. Наибольшее количество свободных фенольных групп ОН среди эстрогенов – в Е4, что свидетельствует о его сильных антиоксидантных эффектах. Поглощение свободных радикалов эстрогенами – одно из их негеномных (эстроген-рецептор-независимых) механизмов цитопротекции. Эта активность связана с присутствием фенольного кольца в структуре этих молекул, что позволяет относить их к фенольным антиоксидантам. Считается, что прямое поглощение кислорода эстрогенами вызывает прерывание свободнорадикальных цепных реакций, таких как перекисное окисление липидов, и предотвращает окислительное повреждение свободными радикалами биологических макромолекул, таких как ДНК и белки.

В нескольких исследованиях изучена роль митохондрий в качестве основной мишени для эстроген-опосредованных путей [12–16]. Эстрогены могут увеличивать аэробный гликолиз, генерируя аденозинтрифосфат вместе с увеличением толерантности к нагрузке Ca^{2+} , что обеспечивает антиоксидантную защиту [17]. Активация рецептора эстрогена обеспечивает нейропротекцию, в частности через транскрипционные механизмы, влияющие на апоптотический каскад, уменьшая гибель клеток. Другой механизм эстроген-опосредованной нейропротекции может быть связан с прямой активацией путей с участием MAP-киназы ERK [18].

Интересны данные недавнего исследования влияния Е4 на гипоксически-ишемические изменения в ГМ новорожденных крыс. Исследование *in vitro*, проведенное на культуре клеток гиппокампа, заключалось в предварительной обработке клеток Е4 в комбинациях с эстрадиолом и прогестероном или без них и последующей обработке клеток пероксидом водорода. В исследуемой группе выявлены значительное снижение активности лактатдегидрогеназы – маркера клеточной деструкции, а также значимо более высокая выживаемость клеток [19]. Микроскопическое исследование срезов ГМ детенышей крыс после перенесенного индуцированного гипоксического стресса показало значимо большее количество интактных клеток ГМ в группах, предварительно получивших Е4 в комбинации с эстрадиолом (Е2) и/или прогестероном или без них.

Для оценки потерь серого вещества использовали окрашивание MAP-2 (белок, ассоциированный с микротрубочками 2). Расчеты показали, что соотношение положительно окрашенной MAP-2 области было значительно повышено у животных, предварительно получивших Е4, по сравнению с контрольными группами, а после постгипоксического лечения различными комбинациями половых стероидов положительное соотношение площадей MAP-2 было значительно выше по сравнению с группой, не получавшей такого лечения [5].

В качестве маркера повреждения глиальных клеток в клинической диагностике используют глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) – основной структурный белок астроцитов ЦНС. Он поддерживает форму клеток, участвует в регуляции их пролиферации, синаптической пластичности, а также в работе гематоэнцефалического барьера. Предварительное введение комбинации Е4 с прогестероном (P4) и/или эстрадиолом приводило к значительному снижению уровня концентрации GFAP по сравнению с группой контроля.

В этом же исследовании изучали маркеры нейро- и ангиогенеза. Уровни даблкортина (DCX – белок, ассоциированный с микротрубочками, экспрессируемый незрелыми нейронами) и фактора роста эндотелия сосудов оказывались достоверно выше в образцах из групп, предварительно получивших Е4 в

сочетании с Е2/P4 или без них, при этом в зависимости от комбинаций и дозировок в различных зонах мозга концентрация указанных маркеров различалась, но всегда оказывалась выше в сравнении с контрольной группой, не получавшей названных стероидов [19].

В этом исследовании также продемонстрировано положительное влияние Е4 на миелинизацию с помощью окрашивания основного белка миелина (МВР), составляющего до 50% всей массы миелина в ЦНС. Так, в мозге детенышей крыс, предварительно получивших Е4 и затем подвергнутых индуцированной гипоксии, а после получивших Е4 в любой из исследуемых комбинаций и дозировок, исследования обнаружили положительную корреляцию между отношением МВР-окрашенной области и весом мозга в одной из исследуемых групп [19].

Одно из наиболее интересных направлений в изучении свойств Е4 – потенциальная его способность снижать риски развития деменции, в том числе болезни Альцгеймера (БА). БА развивается у женщин в 2–3 раза чаще, чем у мужчин, и большинство исследователей сходятся во мнении, что снижение уровня эстрогенов в перименопаузе вносит значительный вклад в патогенез этого заболевания у женщин.

Лидирующую роль в развитии БА играют нарушения со стороны нейротрансмиттеров, особенно холинергическая дисфункция, тогда как эстрогены способны повышать уровень ацетилхолина. Еще один фактор развития деменции – сосудистый компонент, так как локальная сосудистая недостаточность отмечается у 50% больных с БА. Безусловно, атеросклеротическое поражение сосудов ГМ ухудшает течение этого заболевания, в то время как доказанное антиатеросклеротическое действие эстрогенов в сочетании с их способностью снижать риск артериальной гипертензии способно положительно повлиять на сохранение когнитивных функций [6].

Доказано и влияние Е4 на сосудистую стенку, заключающееся в предотвращении гиперплазии неинтимы, являющейся одним из факторов развития ишемии в тканях за счет утолщения стенок артерий и, как следствие, сужения их просвета [20].

Не следует забывать и о влиянии изменений в свертывающей системе крови на когнитивные функции и работу ЦНС в целом. Гиперкоагуляция, вызванная различными причинами, может привести к образованию микротромбов в сосудах ГМ и, соответственно, к нарушениям когнитивной функции. В ряде исследований, проведенных на кастрированных самках мышей, продемонстрировано выраженное ангиопротективное действие Е4. В одном из них мышам после овариэктомии в яремную вену вводился раствор, содержащий 0,4 мг/кг коллагена и 60 мг/кг адреналина, в результате чего все мыши из контрольной группы погибли, а в группе, получавшей Е4, из 10 мышей 4 выжили, при этом по данным патоморфологического исследования у всех умерших мышей отмечена окклюзионная тромбоэмболия крупных сосудов, в то время как у выживших тромбы локализовались в мелких сосудах и не носили окклюзионный характер [21].

В другом исследовании оценивали массу тромба у кастрированных мышей после хирургической окклюзии нижней поллой вены. У мышей из контрольной группы после полной окклюзии средняя масса тромба составляла около 6,1 мг против 2,3 мг в группе, получавшей Е4, при частичной окклюзии – 4,2 и 0,7 мг соответственно [22].

Заключение

Таким образом, накопленные к настоящему времени знания позволяют судить о перспективности использования Е4 не только как компонента эффективного контрацептивного

средства нового поколения, обладающего высоким профилем безопасности и одновременно лишенного значительной части НЯ, присущих ЭЭ/эстрадиола валерату, но и как средства, обладающего выраженным нейропротективным действием. Кроме того, положительное влияние на ментальную стабильность может оказывать не только действие Е4 на молекулярно-биологическом уровне, но и информированность пациенток о заведомо благоприятном профиле безопасности используемого КОК. Зачастую неуверенность женщины в эффективности и безопасности используемого контрацептивного средства может стать триггером тревожно-фобических расстройств, что может не только привести к ментальному дистрессу, значительно ухудшающему качество жизни женщин, но и стать причиной отказа от использования КОК, что в свою очередь запустит порочный круг – отсутствие подходящего метода контрацепции однозначно негативно будет сказываться на эмоциональном состоянии пациенток. Следовательно, уверенность женщины в высокой эффективности контрацептива, ее осведомленность о высоком профиле безопасности, сводящем к минимуму вероятность НЯ и побочных явлений, не только станет основой приверженности данному методу контрацепции, но и позволит жить полной жизнью без необходимости делать выбор между эффективностью и безопасностью. Перечисленное выше в условиях постоянного возрастающего количества стрессовых факторов и ускорения ритма современной жизни может стать значительным подспорьем в вопросе сохранения эмоционального и физического благополучия женщин.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Porcu P, Serra M, Concas A. The brain as a target of hormonal contraceptives: Evidence from animal studies. *Front Neuroendocrinol.* 2019;55:100799. DOI:10.1016/j.yfrne.2019.100799
- Schindler AE. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives. *Int J Endocrinol Metab.* 2013;11(1):41-7. DOI:10.5812/ijem.4158
- Singer CF, Bennink HJ, Natter C, et al. Antiestrogenic effects of the fetal estrogen estetrol in women with estrogen-receptor positive early breast cancer. *Carcinogenesis.* 2014;35(11):2447-51. DOI:10.1093/carcin/bgu144

- Schmidt M, Lenhard H, Hoenig A, et al. Tumor suppression, dose-limiting toxicity and wellbeing with the fetal estrogen estetrol in patients with advanced breast cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2021;147(6):1833-42. DOI:10.1007/s00432-020-03472-8.
- Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Use of estetrol with other steroids for attenuation of neonatal hypoxic-ischemic brain injury: to combine or not to combine? *Oncotarget.* 2016;7(23):33722-43. DOI:10.18632/oncotarget.9591
- Сметник П.В., Ильина Э.М. Эстрогены и центральная нервная система. *Фарматека.* 2013;3:8-9 [Smetnik VP, Il'ina EM. Estrogens and bone tissue. *Farmateka.* 2013;3:8-9 (in Russian)].
- Arevalo MA, Santos-Galindo M, Bellini M, et al. Actions of estrogens on glial cells: implications for neuroprotection. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1800(10):1106-12. DOI:10.1016/j.bbagen.2009
- Dhandapani KM, Brann DW. Role of astrocytes in estrogen-mediated neuroprotection. *Exp Gerontol.* 2007;42:70-5. DOI:10.1016/j.exger.2006.06.032
- Vegeto E, Benedusi V, Maggi A. Estrogen anti-inflammatory activity in brain: a therapeutic opportunity for menopause and neurodegenerative diseases. *Front Neuroendocrinol.* 2008;29:507-19. DOI:10.1016/j.yfrne.2008.04.001
- Miñano A, Xifró X, Pérez V, et al. Estradiol facilitates neurite maintenance by a Src/Ras/ERK signalling pathway. *Mol Cell Neurosci.* 2008;39:143-51. DOI:10.1016/j.mcn.2008.06.001
- Prokai L, Prokai-Tatrai K, Perje'si P, Simpkins JW. Mechanistic Insights into the Direct Antioxidant Effects of Estrogens. *Drug Dev Res.* 2006;66(2):118-25. DOI:10.1002/ddr.20050
- Nilsen J, Brinton RD. Mitochondria as therapeutic targets of estrogen action in the central nervous system. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disorders.* 2004;3:297-313. DOI:10.2174/1568007043337193
- Nilsen J, Chen S, Irwin RW, et al. Estrogen protects neuronal cells from amyloid beta-induced apoptosis via regulation of mitochondrial proteins and function. *BMC Neurosci.* 2006;7-74. DOI:10.1186/1471-2202-7-74
- Nilsen J, Irwin RW, Gallaher TK, Brinton RD. Estradiol in vivo regulation of brain mitochondrial proteome. *J Neurosci.* 2007;27:14069-77. DOI:10.1523/JNEUROSCI.4391-07.2007
- Brinton RD. The healthy cell bias of estrogen action: mitochondrial bioenergetics and neurological implications. *Trends Neurosci.* 2008;31(10):529-37. DOI:10.1016/j.tins.2008.07.003
- Irwin RW, Yao J, Hamilton RT, et al. Progesterone and estrogen regulate oxidative metabolism in brain mitochondria. *Endocrinology.* 2008;149:3167-75. DOI:10.1210/en.2007-1227
- Brinton RD. Estrogen regulation of glucose metabolism and mitochondrial function: therapeutic implications for prevention of Alzheimer's disease. *Adv Drug Deliv Rev.* 2008;60(13-14):1504-11. DOI:10.1016/j.addr.2008.06.003
- Wade CB, Dorsa DM. Estrogen activation of cyclic adenosine 5' monophosphate response element-mediated transcription requires the extracellularly regulated kinase/mitogen-activated protein kinase pathway. *Endocrinology.* 2003;144(3):832-8. DOI:10.1210/en.2002-220899
- Tskitishvili E, Pequeux C, Munaut C, et al. Estrogen receptors and estetrol-dependent neuroprotective actions: a pilot study. *J Endocrinol.* 2017;232(1):85-95. DOI:10.1530/JOE-16-0434
- Smirnova NE, Fontaine C, Buscato M, et al. The activation function-1 of estrogen receptor alpha prevents arterial neointima development through a direct effect on smooth muscle cells. *Circ Res.* 2015;117:770-8.
- Valéra MC, Noirrit-Eclassan E, Dupuis M, et al. Effect of estetrol, a selective nuclear estrogen receptor modulator, in mouse models of arterial and venous thrombosis. *Mol Cell Endocrinol.* 2018;477:132-9. DOI:10.1016/j.mce.2018.06.010
- Geddings J, Aleman MM, Wolberg A, et al. Strengths and weaknesses of a new mouse model of thrombosis induced by inferior vena cava stenosis: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014;12:571-3.

Статья поступила в редакцию /

The article received:

23.11.2022

Статья принята к печати /

The article approved for publication:

16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU