

ФАРМАКОЛОГИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2023-86-9-12-21

ТАЙНЫ ЭСТЕТРОЛА

Е. Н. Карева^{1,2,*}, И. Н. Кононова², И. Н. Крылова¹,
В. А. Булгакова^{2,3}, С. Ю. Сереброва^{1,4}, О. М. Олейникова²

E_4 , естественный эстроген, который вырабатывается только печенью плода человека, ведет себя как агонист ядерных рецепторов $ER\alpha$ и как полный или частичный антагонист мембранного рецептора $ER\alpha$ (MISS $ER\alpha$). Механизм антагонистического действия E_4 на уровне мембранной передачи эстрогенного сигнала может быть объяснен кинетикой лиганд-рецепторного взаимодействия. А функциональная нагрузка может заключаться в том, что избыток E_4 в кровотоке плода позволяет предотвратить усиление прокоагулянтного потенциала крови матери, который возрастает с прогрессированием гестации и нарастанием плазменного уровня E_2 . Это явление позволяет защитить развивающиеся ткани от микротромбов. За счет комплексного действия E_4 имеет лучший фармакологический профиль по сравнению с другими эстрогенами: при достаточной эффективности (блок синтеза гонадотропинов для контрацепции и устранение климактерических симптомов при менопаузальной гормональной терапии) данный гормон демонстрирует лучший профиль безопасности (отсутствие значимого влияния на гемостаз). Дополнительно E_4 имеет отличные фармакокинетические характеристики, что вместе с фармакологическими свойствами E_4 делают его полезной молекулой для гормональной терапии и контрацепции. Однако противоречивое влияние E_4 на состояние эндотелия требует дальнейшего изучения свойств этого нового эстрогена, особенно в контексте возможного включения его в состав менопаузальной гормональной терапии. Это связано с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у пациенток старшей возрастной группы.

Ключевые слова: эстрогены; эстетрол; функциональная нагрузка эстетрола; механизм действия; побочные эффекты; гормональная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства (ЛС), обладающие активностью половых стероидов, используют для пероральной контрацепции, заместительной и менопаузальной гормональной терапии. Эффективность гормональных ЛС высокая — у комбинированных пероральных контрацептивов она стремится к 100 %, а при использовании в качестве менопаузальной гормональной терапии составляет более 85 %. Поэтому создание новых ЛС ориентируется преимущественно на безопасность их долгосрочного применения. Побочные эффекты в паре

гестаген–эстроген и противопоказания к применению относятся в основном к эстрогенному компоненту [2]. Поэтому принципиальными путями снижения рисков развития тромбофилии и избыточной пролиферации тканей репродуктивного тракта женщины на фоне применения комбинаций гормональных ЛС являются: снижение дозы эстрогена, внесистемное введение ЛС (трансдермальное, вагинальное), использование менее активных молекул, отсутствие перерывов в применении. Гестагенный компонент гормонального ЛС имеет лучший профиль безопасности, однако и с ним возможны пути оптимизации лекарственной терапии. В отличие от эстрогенов, количество которых ограничено, в настоящее время доступны для применения синтетические гестагены с различными дополнительными свойствами, которые являются результатом пересечения сигнальных путей “родственных” ядерных рецепторов — гестагенов, андрогенов, глюко- и минералокортикоидов [3]. Дополнительная к гестагенной эндокринная активность стероидов может влиять на положительные и побочные эффекты эстрогенов. Наиболее перспективным в настоящее время является поиск лигандов рецепторов эстрадиола, которые избирательно сохраняли бы благотворное влияние эстроге-

¹ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Россия, 119992, Москва, Трубецкая улица, 8, стр. 2.

² ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова Минздрава России, Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

³ ФГБНУ Центральная клиническая больница РАН, Россия, 117593, Москва, Литовский бульвар, 1А.

⁴ ФГБНУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Россия, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8, стр. 2.

* e-mail: elenakareva@mail.ru

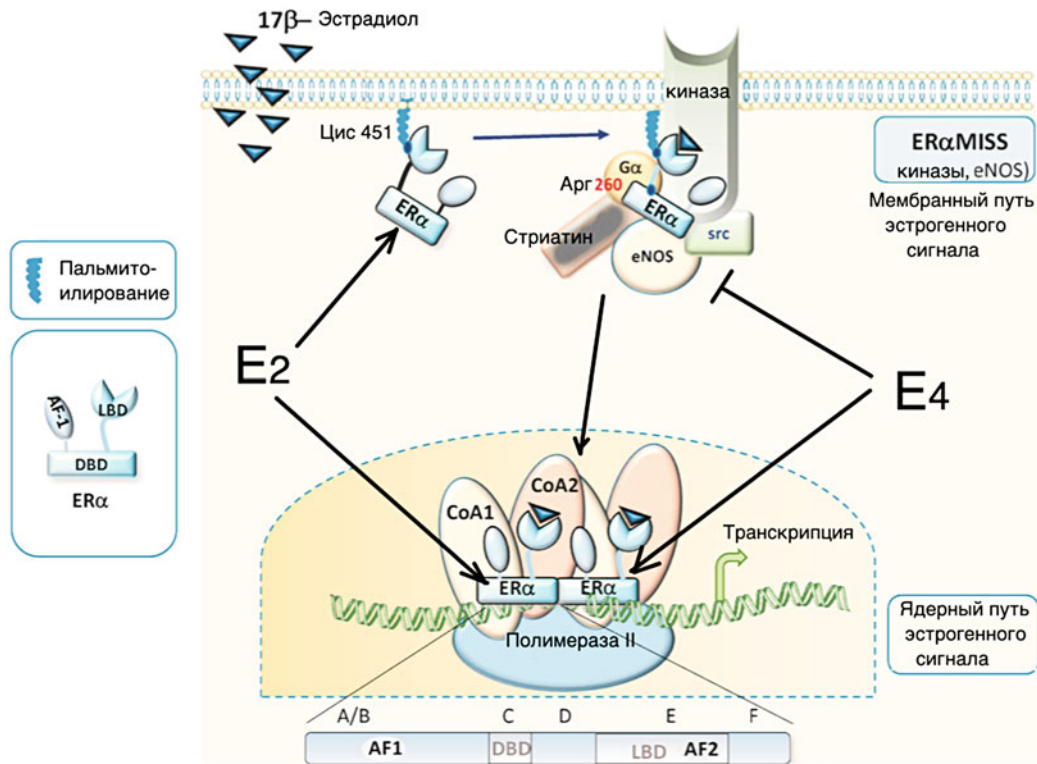


Рис. 1. Внутриклеточные сигнальные пути эстрогенового рецептора ER α (по [38, 59]).

Приведены мембранные и ядерные компоненты механизма действия эстрогенов через ER α . E₂ является полным агонистом обоих путей, тогда как E₄ – агонист транскрипционного пути и – антагонист – мембранного.

Сокращения: ER α – эстрогеновый рецептор типа альфа; AF1 – активационная функция 1 (участок рецепторной молекулы, с которым связываются ко-регуляторы транскрипции), LBD – лиганд-связывающий домен рецептора; DBD – ДНК-связывающий домен рецептора; eNOS – эндотелиальная нитроксидсинтаза; SRC – стероидных рецепторов ко-активатор; MISS – инициируемая мембраной передача сигналов стероидами; CoA1, CoA2 – ко-активаторы транскрипции; ABCDEF – функциональные домены рецепторной молекулы; E₂ – эстрадиол; E₄ – эстрон; G – G-белок (субъединица α).

нов на костную, мочеполовую систему и сердечно-сосудистую систему, уменьшая при этом их нежелательные побочные эффекты. Одним из перспективных лигандов эстрогеновых рецепторов является эмбриональный эстроген — эстетрол. Для оценки существующих и прогноза потенциальных свойств нового эстрогена следует подытожить имеющуюся информацию о молекулярных механизмах действия стероидных гормонов в целом и эстрогенов — в частности.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ЭСТРОГЕНОВ

Механизм действия эстрогенов в клетке-мишени включает “быстрые” (через 2 типа мембранных рецепторов) и “медленные” (через 2 типа ядерных рецепторов) компоненты [7]. В отличие от негеномных эффектов, транскрипционная активность стероидов подробно изучена [53].

“Медленные” (транскрипционные) эффекты эстрогенов

Существует два ядерных эстрогеновых рецептора (ER- α и ER- β), кодируемые разными генами и несущие разную функциональную нагрузку. Основным носителем эстрогенной активности является ER α , тогда

как ER β отвечает за моделирование эстрогенного эффекта (обычно сдерживание чрезмерного сигнала), опосредованного ER α .

Связывание E₂ с ER α , находящимися пока в цитоплазме, приводит к димеризации и перемещению гормон-рецепторного комплекса в ядро, где он взаимодействует с эстроген-чувствительным элементом (ЭЧЭ) ДНК. ЭЧЭ — это палиндромная последовательность AGGTCA_nnnnTGACCT, разделенная 3 нуклеотидами n, которые модулируют избирательность ER α к ДНК. По сути, ER α является транскрипционным фактором. Для образования большой транскрипционной “машины” привлекаются дополнительные ко-регуляторы транскрипции (активаторы и ингибиторы), которые связываются с трансактивационными доменами (AF-1 и AF-2) рецепторной молекулы [49]. ER α способен взаимодействовать со 100 из 300 известных ко-регуляторов ядерных рецепторов [33], что свидетельствует о широкой вовлеченности эстрогенов в регуляцию не только репродуктивной функции человека, но и в контроль деятельности большинства систем организма (иммунной, сердечно-сосудистой, ЦНС и т.д.). Демаскирование трансактивационных доменов рецептора происходит после связывания лиганда с рецепто-

ром (1-ой фазы активации рецептора) и вызванного этим связыванием сдвига спирали “12” рецепторной молекулы. Какие из представленных в клетке ко-регуляторов (активаторы или репрессоры) будут мобилизованы, зависит от расположения спирали “12” рецепторной молекулы. Локализация (угол наклона) этой спирали зависит от структуры лиганда. При связывании полным агонистом (E_2) с рецептором после сдвига спирали “12” открываются участки рецепторной молекулы, способные связать ко-активаторы транскрипции и стимулировать считывание зависимого гена. После связывания антиэстрогена или избирательного модулятора ER (тамоксифен) демаскируются участки связывания с ко-репрессорами, такими как NCoR (ко-репрессор ядерных рецепторов) и SMRT (медиатор сайленсинга рецепторов ретиноидов и тиреоидных гормонов) [31], которые затем мобилизуют гистоновые деацетилазы и подавляют транскрипцию генов.

Параллельно ER α могут регулировать транскрипцию генов за счет своей лиганд-независимой активности (в отсутствие эстрогена) [39]. Под влиянием сигналов, инициированных некоторыми факторами роста (эпидермальный фактор роста, инсулиноподобный фактор роста), ER α претерпевает несколько модификаций (фосфорилирование остатков серина 118 и 167 в области AF-1 — 2 фаза активации рецептора), с дальнейшей транслокацией рецептора в ядро и взаимодействием ER α с его ко-факторами со всеми вытекающими последствиями [26].

“Быстрые” эффекты эстрогенов

Доказательства внеядерного действия эстрогенов были зарегистрированы более 50 лет назад. Разнообразие передачи сигналов эстрогенов, инициируемых внеядерными рецепторами ER α и другими стероидными рецепторами (GPER1), привело к появлению универсального обозначения внегеномного действия стероидных гормонов — MISS = “передача сигналов стероидов, инициируемая мембраной”. К эффектам MISS относят ответ клетки на стероид, который соответствует хотя бы одному из четырех критериев: 1) происходит в безъядерных клетках (тромбоциты, эритроциты); 2) сохраняется в присутствии ингибиторов транскрипции или трансляции; 3) короткий (от секунд до минут); 4) инициируется стероидом, который не проникает через плазматическую мембрану (иммобилизованные молекулы на полимерном носителе) [34].

Структура, а также конформация ER α на плазматической мембране остаются неясными, хотя для “привязки” ER α к мембране необходимо S-пальмитоилирование Cys447 молекулы рецептора. С одной стороны, это обеспечивает сшивку с белками мембранных кавеол, с другой стороны, облегчает фосфорилирование молекулы рецептора по Ser118 — процесс, вовлеченный в контроль активности и деградации ER α в ответ на E_2 [29]. Помимо пальмитоилирования и связывания

ER α с кавеолином-1, существует несколько других модификаций ER α , например, метилирование по Arg260 (необходимо для взаимодействия ER α /Src/PI3K и активации Akt) [43], а также фосфорилирование по Tyr537.

В плазматической мембране клетки ER α формирует сигнальную платформу с другими белками кавеол (рис. 1) и за счет них инициирует несколько сигнальных путей — PLC/DAG/IP3 [32], PKC и PKA [36], eNOS [28] и RhoA/ROCK-2 [46]. При стимуляции E_2 мембранный ER α депальмитоилируется и диссоциирует от кавеолина-1, после чего взаимодействует с адапторными и исполнительными белками кавеол. В первую очередь, это G-белки, для связывания с которыми на молекуле рецептора имеется два специфических сайта: для G α_i (аминокислотные остатки (а.о.) 251 – 260) и для G $\beta\gamma$ (а.о. 271 – 595) [28]. Нацеливание сигнала MISS осуществляют два ключевых адапторных белка: MNAR (модулятор негеномной активации ER) — белок, необходимый для взаимодействия ER α /Src и передачи сигналов MAPK [10], и стриатин — белок, который взаимодействует с ER α в ответ на E_2 в области а.о. 183 – 253 [35] и обеспечивает передачу сигнала на G α_i и MAPK, Akt, а также активацию eNOS в ответ на E_2 .

Таким образом, мембранный ER α способен быстро изменять уровень нескольких вторичных мессенджеров, таких как цАМФ или Ca²⁺ внутри клетки. Кроме того, инициируемая мембраной передача сигналов ER α стимулирует несколько киназных путей, таких как тирозин-протеинкиназа/c-Src, MAPK/ERK и PI3K/Akt [23]. Комплекс ER α /Src вызывает стимуляцию ERK1/2 и PI3K/Akt и необходим для активации eNOS в эндотелиальных клетках [25].

Мембранную передачу способны обеспечивать и другие эстрогеновые рецепторы: ER α и GPER/GPER1 [30, 51], однако они пока меньше изучены.

Взаимодействие ядерного и MISS-путей остается мало изученным, но известно, что киназы, активируемые MISS-путем, могут, в свою очередь, фосфорилировать различные факторы транскрипции, включая ER и ко-регуляторы, и, следовательно, косвенно модулировать транскрипционную активность в ядре. Так, эффекты ER α MISS влияют ER α -зависимую транскрипционную активность в моделях культивируемых клеток *in vitro* [29]. Прямая перекрестная связь между мембранной и ядерной передачей сигналов ER α подтверждена в эксперименте: мутация сайта пальмитоилирования у животных нарушает действие E_2 не только в эндотелии, но также в тканях кости и молочной железы, репродуктивных органах (устранение фертильности).

Несмотря на то, что молекулярные механизмы, опосредующие MISS-эффекты эстрогенов, далеко не полностью изучены, можно с уверенностью утверждать о

тканеспецифичности этих сигналов. Так, нижний уровень пути ER α MISS, включающий посттранскрипционные модификации белков, сильно различается между типами клеток: в эндотелиальных клетках для ER α MISS необходимы PI3K, киназа Akt, ERK1/2, стриагин и фосфорилирование eNOS, тогда как в гладкомышечных клетках сосудов — сигналинг включает экспрессию нескольких фосфатаз, таких как MKP-1, SHP-1, PTEN и PP2A [52].

Особое внимание исследователей привлекает вопрос о возможном разделении функциональной нагрузки “быстрого” и “медленного” путей эстрогенов в разных тканях-мишенях.

Разделение функций эстрогенных сигнальных путей

Для выявления функциональной нагрузки эстрогенных сигнальных путей используют фармакологические подходы (лиганды с разным аффинитетом к вариантам ER) и экспериментальные модели (с мутациями сигнальных молекул и их рецепторов). В некоторых случаях это удалось (таблица): получены согласованные результаты, которые ограничили роль пути MISS ER α в эндотелии двумя эффектами эстрогенов: увеличением продукции NO и заживлением эндотелиоцитов после травмы [7, 59]; в ангиомиоцитах и опухолевых клетках (рак молочной железы (РМЖ) — T47D) — стимуляция деления и миграция [22]. При этом ядерный ER α играет решающую роль в действии E₂ на ткани репродуктивного тракта и тромбоз [53].

Эффекты естественных эстрогенов

Эстрогены в организме женщины обеспечивают не только репродуктивные функции (в комбинации с другими половыми гормонами), но и вовлечены в контроль активности иммунной, сердечно-сосудистой, скелетно-мышечной и нервной систем, ЖКТ, кожи и ее придатков. Например, синаптогенез в ЦНС (основа формирования когнитивных и мнестических функций)

прямо контролируется эстрадиолом-17- β , так как в промоторной зоне гена мозгового нейротрофического фактора имеется ЭЧЭ. Влияние E₂ на углеводный и липидный обмен изучено в мельчайших подробностях. Интерес к эстрогенам ограничивается возможностью контроля овуляции (пероральная контрацепция, вспомогательные репродуктивные технологии), заместительной терапией (после утраты яичников или их функции в репродуктивном возрасте) и менопаузальной гормональной терапией (для устранения вегетативной симптоматики, урогенитальных расстройств и профилактики менопаузального остеопороза). Побочные эффекты и связанные с ними противопоказания к использованию значительно ограничивают применение гормональных ЛС в клинической практике. Современные знания о механизмах действия половых гормонов, наличие нескольких путей реализации их активности с дифференциальными рецепторными сигнальными путями и функциями, открывают возможность направленного поиска препаратов, селективно стимулирующих “нужный” путь и лишенный нежелательных эффектов.

Основными причинами отказа от гормональной терапии являются риск тромбофилии и онкологическая настороженность. Поэтому рассмотрим участие сигнальных путей в реализации данных явлений.

Эстрогены и гемостаз

До середины 1990-х гг. влияние гормональных ЛС на гемостаз и связанный с ним риск венозной тромбоэмболии (ВТЭ) были мало изучены. Протеины С (ПС) и S действуют вместе (S активизирует ПС), устраняя факторы Va и VIIIa, которые абсолютно необходимы для активации X и II факторов (ключевых реакций вторичного гемостаза). Открытие резистентности к активированному ПС (APCr) стало важным шагом в понимании этиологии ВТЭ [14]. Механизмы развития APCr — утрата чувствительности субстрата к ПС (на-

Эстрогены – сигнальные пути – эффекты (по [18, 17, 20])

Мишень/орган/ткань	Эффекты	Сигнальный путь ER α
Все клетки	Выживание и пролиферация клеток	NR = MISS
ЦНС	Ингибирование секреции ЛГ, ФСГ, нейропротекция	NR = MISS
Кости	Повышение минеральной плотности костей	NR \geq MISS
Репродуктивный тракт	Ингибирование овуляции, стимуляция роста матки и пролиферации эндометрия	NR \geq MISS
Молочные железы	Менее изученный объект: эстрогенное и антиэстрогенное действие на дифференцировку, пролиферацию	NR \geq MISS
Сосуды эндотелий	Производство NO, реэндотелизация после травмы	NR \leq MISS
Сосуды ангиомиоциты	Вазодилатация, пролиферация, миграция	NR \leq MISS
Печень	Синтез факторов коагуляции, ГСПГ, ангиотензиногена, С-реактивного белка, транскортинина, тироглобулина, церулоплазмينا и триацилглицеридов	NR \leq MISS
Рак молочной железы	Эстрогенное и антиэстрогенное действие, горизонтальная миграция и инвазия культуры клеток ER + T47D	NR \leq MISS

Примечание: NR — транскрипционный (классический) путь реализации активности эстрогенов через ER α ; MISS — быстрый мембранный путь сигнала эстрогенов через ER α .

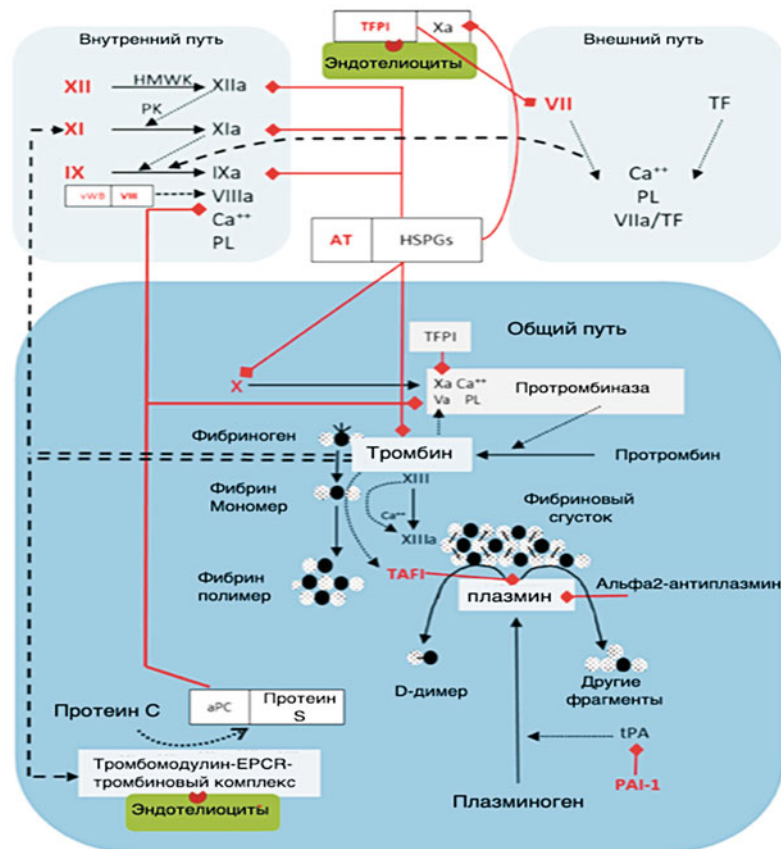


Рис. 2. Схема влияния комбинированных пероральных контрацептивов на основные пути коагуляции и фибринолиза (по [15]).

Красным шрифтом обозначены факторы, на уровень которых влияют КПК. Черные линии обозначают активацию, а красные линии – тормозящее действие.

Сокращения: aPC – активированный протеин С; AT – антитромбин; EPCR – рецептор эндотелиального белка С; FDP – продукт деградации фибрина; HMWK – высокомолекулярный кининоген; HSPG – гепарансульфат-протеогликан; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; ПК – прекалликреин; PL – фосфолипиды; TAFI – активируемый тромбином ингибитор фибринолиза.

пример мутация фактора V), или снижение уровня ПС (торможение синтеза в печени под действием эстрогена).

Унаследованная APCr, вызванная мутацией фактора V, называемого фактором V Лейдена (FV Leiden), увеличивает риск ВТЭ примерно в 4 раза [58]. Эпидемиологические исследования показали, что относительно небольшое увеличение уровня факторов свертывания крови (например, II и VIII), небольшое снижение количества белков-антикоагулянтов (например, ингибитора пути тканевого фактора [TFPI], протеина S и антитромбина) и приобретенный APCr могут объяснить наблюдаемое повышение риска ВТЭ у пользователей комбинированных пероральных контрацептивов (КПК) [57].

Гормональные ЛС в зависимости от содержания и типа эстрогенов и прогестинов влияют на уровень нескольких факторов свертывания крови в плазме крови (рис. 2) [16]. Гемостаз является хорошо сбалансированным физиологическим процессом, и хотя изменения, вызываемые КПК, часто остаются в пределах нормы, синергичные эффекты могут переводить профиль гемостаза в состояние гиперкоагуляции. Это было подтверждено несколькими исследованиями,

продемонстрировавшими повышение уровня тромбина после применения КПК [60]. Известные изменения гемостатических параметров, вызванные КПК, касаются уровня фибриногена, протромбина, факторов VII, VIII, IX, X, XII, антитромбина, ПС, протеина S и TFPI. E₂ в составе КПК оказывают меньшее влияние на гемостаз, чем этинилэстрадиол (ЭЭ) [19].

В процессе регуляции гемостаза непосредственное участие принимают эндотелиоциты. Вазопротекторный эффект эстрогенов в эксперименте и клинической практике подробно освещен в литературе. Он включает транскрипционные эффекты эстрогенов (этим путем E₂ предотвращает атеросклероз [8], уменьшает гипертензивные эффекты овариэктомии [42], уменьшает возрастную и связанную с гипертонией жесткость артерий) и MISS-эффекты (индукция нитроксидсинтазы [50], ускорение процессов репарации эндотелия [9], предотвращение посттравматической гиперплазии интимы [48]).

Кроме повышения риска ВТЭ, пероральные гормональные ЛС могут повышать риск рака молочной железы.

Эстрогены и рак молочной железы

ER α обеспечивает выживание клеток и их обновление. Активация ER α способствует усилению пролиферации клеток существующего рака молочной железы, поэтому паллиативно применяют антиэстрогенные ЛС. При этом сам E₂ (как любой натуральный стероидный гормон) не является канцерогеном, то есть не вызывает образование мутаций. Он стимулирует пролиферацию (ускоряет деление клеток), что, как известно, является фоновым состоянием для появления неоплазий. Поэтому противопоказанием к назначению эстроген-содержащих ЛС является РМЖ в анамнезе. Участие в реализации пролиферативных процессов эстрогенов совокупности обоих сигнальных путей предполагает потенциальную пользу в использовании препаратов с селективным спектром активности (преимущественным действием на один из путей). По счастью, в наших руках оказался недооцененный в свое время природный эстроген с такой разделенной активностью.

ЭСТЕТРОЛ

Эстетрол (E₄) — природный эстроген человека, обнаруженный в 1965 г. в моче беременных женщин [20]. Он вырабатывается только в печени плода и попадает в кровоток матери через плаценту, к концу беременности достигая концентраций ≥ 1 нг/мл [20]. При этом в плазме плода его уровень в 20 раз выше, чем в плазме матери в родах [11]. Интересно, что E₄ не синтезируется у грызунов, по-видимому, он специфичен для человека. Его значение в качестве маркера здоровья плода изучалось в течение многих лет, но корреляции обнаружено не было, и до сих пор физиологическое значение E₄ при беременности неизвестно.

Биосинтез и фармакологические свойства

E₄ представляет собой 15-гидроксиэстриол, синтезируется во время беременности из эстрадиола (E₂) и эстриола (E₃) двумя ферментами печени плода — 15 α - и 16 α -гидроксилазами, которые экспрессируются только в период внутриутробного развития [45]. E₄ интенсивно метаболизируется гепатоцитами и выводится в основном с мочой. Из него не образуются эстрогены путем обратной реакции (как в случае E₂ и E₁) — он является конечным продуктом своего собственного пути [55].

Механизм действия эстетрола

E₄ взаимодействует с обоими типами ядерных рецепторов (ER α и ER β) с 4/5-кратным предпочтением ER α [55]. Расположение E₄ в лиганд-связывающем кармане ядерного (не связанного с мембраной) ER α очень сходно с положением E₂, что приводит к аналогичному сдвигу спирали “12” [4]. Примечательно, что хотя сродство E₄ к ER α в 100 раз меньше, чем у E₂, комплекс ER α /E₄ даже в малых концентрациях спосо-

бен связывать ко-активатор SRC3. Для проявления эстрогенной активности в головном мозге, кости, матке и влагалище, для ингибирования овуляции, профилактики атеромы, и вазорелаксации E₄ требуются более высокие дозы по сравнению с E₂. E₂ и E₄ стимулируют транскрипцию 97 % общих генов, при концентрациях E₄ и E₂ — 10^{-7} и 10^{-9} М соответственно [4]. E₄, по сути, является слабым/частичным агонистом эстрогеновых рецепторов.

В отношении мембранного пути E₄ ведет себя как полный или частичный антагонист. Так, E₄, даже в высоких дозах, не способен воспроизвести эффекты E₂ в отношении эндотелия, а именно увеличение фосфорилирования eNOS, продукции NO или ускорения реэндотелизации [6]. Кроме того, он частично противодействует этим эффектам MISS ER α в ответ на E₂.

С чем связан антагонистический эффект E₄? E₄ почти так же растворим в искусственных мембранах, как и E₂, что исключает возможность того, что блокада передачи сигналов E₄ через мембрану может быть результатом отсутствия гормона в этом клеточном компартменте [4]. Взаимосвязь между ориентацией эстрогена в мембране и его доступностью к сайту связывания в мембранном ER α на данный момент является предметом спекуляций, но ясно, что и E₂, и E₄ связываются с ER α независимо от того, где он локализован. Другой вопрос — как меняется конформация молекулы рецептора в свободном и связанном с мембраной состоянии? По нашему мнению, функциональный антагонизм E₄ с мембранной передачей эстрогенного сигнала объясняется кинетикой связывания с рецептором. Известно, что оккупация ER α у E₄ длится примерно в 2 раза дольше, чем у E₂ [56]. В отношении транскрипционных эффектов такая задержка в диссоциации гормона и рецептора не имеет принципиального значения, так как эти эффекты весьма продолжительные (около 24 ч), и E₄ воспроизводит эффекты, аналогичные E₂. А вот в отношении мембрано-связанных рецепторов ER α (эффект от активации которых занимает минуты) длительная оккупация рецептора придает эстетролу свойства функционального антагониста E₂.

В целом, E₄ ведет себя как полный или частичный антагонист мембранных ER α . Это уникальное свойство E₄ (отличает его от остальных эстрогенов) позволило Европейскому агентству по лекарственным средствам (EMA) ввести новый термин — натуральный эстроген с избирательным (селективным) действием на ткани НЭСТ (NEST — Natural Estrogen with Selective Action in Tissues) и частично может объяснить его ограниченное влияние на суррогатные маркеры отдельных системных эффектов эстрогенов — гемостаза, коагуляции и фибринолиза.

E₄ не только не стимулирует, но даже противодействует мембранному сигнальному пути в культуре клеток РМЖ, и потому E₄ может иметь более безопасный

профиль, чем классические эстрогены в условиях высокого риска неоплазии, но потенциально менее активно защищает эндотелий сосудов от повреждений, и это может иметь негативные последствия, особенно у пациенток с отягощенным КВЗ анамнезом.

Эффекты эстетрола

Поскольку E_4 специфичен для человека и вырабатывается только печенью плода, возникает соблазн предположить, что E_4 важен для развития плода, особенно для развития головного мозга, поскольку действия MISS в значительной степени влияют на нервную систему [54]. По нашему мнению, избыток E_4 в кровотоке плода позволяет предотвратить усиление прокоагулянтного потенциала крови матери, который возрастает с прогрессированием гестации и нарастанием уровня E_2 . Это явление позволяет защитить развивающиеся ткани от микротромбов. Данная гипотеза требует экспериментального подтверждения.

При использовании в качестве эстрогенного компонента препаратов МГТ или КПК E_4 разделяет с E_2 и E_3 большинство эффектов на ткани-мишени: уменьшает вазомоторные симптомы у пациенток в постменопаузе, защищает эндотелий от атеромы и кости от остеопороза, помогает при диспарии, тормозит продукцию гонадотропинов.

В двух клинических исследованиях фазы 2 оценивали противозачаточную эффективность 5–20 мг E_4 с левоноргестрелом или дроспиреноном (ДРСП) в качестве прогестина. В первом исследовании оценивали ингибирование овуляции у 91 женщины (18–35 лет) путем измерения размера фолликулов и толщины эндометрия и оценки уровней в плазме ФСГ, ЛГ, E_2 и прогестерона. Во время 3 циклов лечения овуляции не наблюдали. Во втором исследовании оценивали профиль межменструальных прорывных кровотечений у 330 молодых женщин в течение 6 циклов. Результаты продемонстрировали способность E_4 надежнее стабилизировать эндометрий у этих женщин, по сравнению с женщинами контрольной группы, получавшими E_2 на фоне диеногеста. Влияние на уровень ГСПГ, транскортина, ангиотензиногена, триацилглицеридов или факторов свертывания крови было минимальным и значительно меньшим, чем у женщин, получавших комбинацию ЭЭ и ДРСП. По-видимому, E_4 не оказывает или оказывает минимальное влияние на функцию печени.

В качестве косвенной оценки “эстрогенности” ЛС часто используют влияние вещества на уровень ГСПГ в крови. Повышение продукции ГСПГ гепатоцитами является “печеночным” эффектом эстрогенов. Этот параметр четко коррелирует с эстрогенностью классических естественных эстрогенов (аффинитет, влияние на эндометрий): $E_2 > E_1 > E_3$, но не распространяется на E_4 . В данном случае происходит разведение свойств стероидов: несмотря на довольно низкий аффинитет к эстрогеновым рецепторам, E_4 в сочетании с прогести-

ном ингибирует овуляцию у женщин в детородном возрасте [12] или облегчает климактерические симптомы после менопаузы [27], при этом мало влияет на функцию печени. Эти фармакологические свойства сделали E_4 подходящим кандидатом для контрацепции у женщин детородного возраста или МГТ у женщин в климактерическом периоде.

Эффекты эстетрола в разных тканях

E_4 ведет себя как эстроген в тканях костей, влагалища, миометрия эндометрия и головного мозга. В ЦНС он эффективно подавляет продукцию ЛГ и ФСГ и оказывает нейропротекторное действие [40]. У овариэктомированных крыс он повышает концентрацию аллопрегненолона и бета-эндорфина в зонах фронтальной коры, гиппокампа и гипоталамуса. Экспрессия данных нейростероидов уменьшается при одновременном введении E_4 и E_2 (антиэстрогенное действие) [41].

Эстетрол и гемостаз

E_4 , являясь слабым эстрогеном в супрамаксимальных дозах, при отсутствии эндогенного эстрадиола может вызывать сдвиги гемостаза, аналогичные E_2 . Однако, учитывая, что этот эстроген предполагается использовать в малых дозах (5–15 мг), наличие достаточной клинической базы данных по безопасности комбинации E_4 /ДРСП (15 мг/3 мг) в качестве КПК, можно обоснованно говорить о лучшем профиле безопасности у E_4 , по сравнению с КПК на основе других эстрогенов.

В экспериментальных условиях при длительном применении E_4 проявляет антитромботические свойства [53] — снижает реактивность тромбоцитов, увеличивает время кровотечения из хвоста мыши и защищает животных от тромбоэмболии, вызванной коллагеном/адреналином, через $ER\alpha$ и независимо от $ER\alpha$ [53]. Этот эффект аналогичен действию E_2 при длительном применении.

В исследовании *in vitro* на эндотелиальных клетках пупочной вены человека изучали влияние E_4 на фибринолитическую систему и его влияние на способность эндотелиальных клеток к миграции [37]. Экспрессия белков — ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1), активатора плазминогена урокиназного типа (u-PA) и тканевого активатора плазминогена (t-PA) увеличивалась под действием E_4 дозозависимым образом, аналогично тому, как действует E_2 в малых концентрациях. Более того, способность эндотелиальных клеток к миграции увеличивалась при обработке E_4 . Таким образом, был сделан вывод о том, что E_4 может регулировать систему фибринолитических белков в эндотелиальных клетках с потенциальными последствиями для локального контроля свертывания крови и ремоделирования сосудов.

Следовательно, E_4 воспроизводит эффекты E_2 на тромбоциты и фибринолиз (ядерные рецепторы), при

этом предупреждает стимуляцию коагулянтного звена гемостаза (MISS ER α).

Влияние эстетрола на синтез других белков в печени

Экспериментально показано, что E₄ оказывает меньшее влияние, чем ЭЭ и другие естественные эстрогены, на синтез белков в печени. Это наблюдение позволяет предполагать значительную заинтересованность ER α MISS-пути в регуляции белок-синтетической функции гепатоцитов. Среди таких белков особый интерес представляет плазменный транспортер половых стероидов — ГСПГ. Он связывает эстрогены и тестостерон, и его уровни можно использовать в качестве суррогатного маркера для оценки действия стероидов на печень и, возможно, риска венозного тромбоза [44]. В отличие от остальных эстрогенов, E₄ (в комбинации с ДРСП) значительно не повышает уровень ГСПГ, а также ангиотензиногена, С-реактивного белка, транскортинина, тироглобулина, церулоплазмينا и триацилглицеридов в плазме крови [17]. Поэтому E₄ считается эстрогеном, обладающим селективным действием на ткани [18]. Минимизация эффектов на печень ограничивает как положительные (улучшение углеводного и липидного обмена), так и отрицательные (активация свертывающей системы крови) системные эффекты эстрогенов.

Эстетрол, метаболизм и сердечно-сосудистый риск

Совокупность положительных влияний E₂ на углеводный и липидный обмен, а также на эндотелиальную функцию объясняет меньший риск сердечно-сосудистых событий у женщин репродуктивного возраста. Большинство перечисленных эффектов получено для E₂, тогда как действие слабых эстрогенов — E₁, E₃, E₄ — на артериальную стенку изучено недостаточно. E₄ продемонстрировал аналогичное вазопротекторное действие у мышей благодаря связыванию с ядерными ER α , хотя и с меньшей эффективностью, чем E₂. В клинике E₄ (2, 10, 20 или 40 мг — 28 дней) вызывал снижение уровня ЛПНП, повышение ЛПВП и отсутствие или минимальные изменения уровня триацилглицеридов у женщин в постменопаузе; все эффекты были дозозависимыми [13]. При этом E₄ противодействует действию MISS ER α на заживление эндотелия в модели периваскулярного повреждения сонной артерии [4]; следует отметить, что данные о таком эффекте E₄ в других экспериментальных моделях отсутствуют.

Эстетрол и РМЖ

E₂ и ЭЭ в модели DMBA-индуцированного РМЖ у крысы стимулировали образование опухоли [11]. Эти данные согласуются с тем, что E₂ посредством эффекта MISS усиливает миграцию и инвазивность клеток карциномы молочной железы человека T47D [22]. Напротив, E₄ не только не стимулировал, но даже противодействовал этим эффектам E₂. Согласно текущему по-

ниманию роли MISS-пути в развитии РМЖ [5], ЛС, которое тормозит MISS-эстрогенный путь (E₄), имеет более безопасный профиль, чем классические эстрогены.

Противоопухолевое действие E₄ не ограничивается антиэстрогенным эффектом на MISS-пути. Параллельно E₄ активирует фактор транскрипции супрессора опухоли (ALX4), который подавлен в клеточных линиях РМЖ, таких как MCF-7, и в 70 % образцов РМЖ в клинике [21]. С другой стороны, в формировании неоплазии критическим фактором является образование нового сосудистого русла для обеспечения экстенсивного роста опухоли [1]. Отрицательное влияние E₄ на состояние эндотелия сосудов, особенно в условиях гиперэстрогеногистии, характерной для формирования опухоли, оказывает сдерживающее влияние на рост и миграцию клеток. Поэтому торможение мембранного ER α с помощью E₄ в эндотелии обеспечивает отрицательное действие E₄ на клетки рака молочной железы *in vitro* и на прогрессирование опухоли *in vivo*.

В исследованиях *in vitro* на первичных эпителиальных клетках протоков молочной железы и линиях клеток РМЖ человека было показано, что E₄ оказывает слабое пролиферативное действие и является мощным антагонистом E₂ [47]. Таким образом, E₄ работает как слабый/частичный агонист эстрогеновых рецепторов, направленность действия которого зависит от тканевого и эндокринного контекста — в присутствии активного эстрогена (E₂) — эффект антиэстрогенный, при отсутствии конкурентов — эффект эстрогенный. Тканеспецифичность действия E₄ может объясняться как различием в экспрессии разных типов эстрогеновых рецепторов, так и локальным синтезом сильных эстрогенов (как в случае рака молочной железы) и гиперэстрогеногистией.

E₄ является слабым эстрогеном, который воспроизводит сигналы ER α только в сверхэффективных дозах, поэтому E₄ имеет более широкое окно терапевтических возможностей [21]. В целом, при длительном введении E₄ в дозах, достаточных для умеренной стимуляции пролиферации эндометрия, гормон не влияет на рост РМЖ и распространение метастазов в легкие в эксперименте [21].

E₄ имеет несколько характеристик, отличающих его от других эстрогенов, что делает его подходящим соединением для использования в составе препаратов гормональной терапии.

Фармакокинетика эстетрола

E₄ имеет самый длительный период полувыведения из встречающихся в природе эстрогенов (28–32 ч), в отличие от E₂ (T_{1/2} = 2–10 ч) и E₃ (T_{1/2} = 10–20 мин). Биодоступность E₄ при пероральном приеме высокая, в отличие от E₂, для повышения биодоступности которого необходима микронизация или этерификация. E₄ практически не метаболизируется, тогда как E₂ активно конвертируется в E₁ и E₃. В отличие от ЭЭ и E₂, E₄ не связывается с ГСПГ и лишь умеренно увеличивает его

выработку в печени, как и других эстроген-зависимых белков [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эстетрол (E_4) — природный эстроген, который синтезируется в печени плода человека. Наличие дополнительной гидроксильной группы в С-15 стероидного скелета придает E_4 благоприятные фармакологические свойства: он не может быть преобразован обратно в другие эстрогены, обладает высокой биодоступностью (~70–90 %) из-за меньшей степени пресистемного метаболизма по сравнению с эстрадиолом, быстро распределяется и имеет самый продолжительный период полувыведения (24 ч) среди всех природных эстрогенов. Его гормональная активность на 1–2 порядка ниже, чем у E_2 ; минимальное влияние на функцию печени, включая синтез факторов свертывания крови. Все это потенциально может снизить риск венозной тромбоэмболии, наиболее опасного побочного эффекта эстрогенных препаратов. Кроме того, E_4 проявляет умеренное сродство как к $ER\alpha$, так и к $ER\beta$ (с предпочтением к $ER\alpha$) и вызывает уникальные мембранные эффекты. Однако, в отличие от E_2 , E_4 снижает активность эндотелиальной нитрооксидсинтазы, что может негативно сказаться на состоянии сердечно-сосудистой системы человека в целом, в зависимости от дозы и времени воздействия. Эстетрол входит в состав комбинированного перорального контрацептивного ЛС, который уже продемонстрировал хороший профиль эффективности и безопасности. Однако противоречивое влияние на состояние эндотелия требует дальнейшего изучения свойств этого нового эстрогена, особенно в контексте возможного включения его в состав менопаузальной гормональной терапии. Это связано с более высоким риском сердечно-сосудистых осложнений у пациенток старшей возрастной группы. Кроме того, необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять, как взаимодействуют сложные ядерные и мембранные процессы, модулируя отдельные эффекты эстрогенов в ткани-мишени.

ЛИТЕРАТУРА

1. С. Н. Буянова, Л. И. Титченко, Е. Н. Карева и др., *Рос. вестн. акушера-гинекол.*, **6**(3), 42–45 (2006).
2. Е. Н. Карева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **66**(4), 71–78 (2003).
3. Е. Н. Карева, *Эксперим. и клин. фармакол.*, **77**(2), 30–37 (2014).
4. A. Abot, C. Fontaine, M. Buscato, et al., *EMBO Mol. Med.*, **6**(10), 1328–1346 (2014); doi: 10.15252/emmm.201404112
5. F. Acconcia, M. Marino, *Front. Physiol.*, **2**, 30 (2011); doi: 10.3389/fphys.2011.00030
6. M. Adlanmerini, R. Solinhac, A. Abot, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **111**(2), E283–E290 (2013); doi: 10.1073/pnas.1322057111
7. M. Adlanmerini, C. Fontaine, P. Gourdy, et al., *Mol. & Cell. Endocrinol.*, **539**, 111467 (2022); doi: 10.1016/j.mce.2021.111467
8. A. Billon-Galés, C. Fontaine, V. Douin-Echinard, et al., *Circulation*, **120**, 2567–2576 (2009); doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.898445
9. L. Bouchet, A. Krust, S. Dupont, et al., *Circulation*, **103**(3), 423–428 (2001); doi: 10.1161/01.cir.103.3.423
10. B. J. Cheskis, J. Greger, N. Cooch, et al., *Steroids*, **73**(9–10), 901–905 (2008); doi: 10.1016/j.steroids.2007.12.028
11. H. J. T. Coelingh Bennink, T. Simoncini, A. Genazzani, et al., *Climacteric*, **11**(Suppl 1), 29 (2008); doi: 10.1080/13697130802040325
12. F. Coelingh Bennink, C. F. Holinka, M. Visser, H. J. T. Coelingh Bennink, *Climacteric*, **11**(Suppl 1), 69–72 (2008); doi: 10.1080/13697130802056321
13. H. J. T. Coelingh Bennink, C. Verhoeven, Y. Zimmerman, et al., *Climacteric*, **20**(3), 285–289 (2017); doi: 10.1080/13697137.2017.1291608
14. B. Dahlback, M. Carlsson, P. J. Svensson, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **90**(3), 1004–1008 (1993); doi: 10.1073/pnas.90.3.1004
15. J. Douxfils, Ch. Klipping, I. Duijkers, et al., *Contraception*, **102**(6), 396–402 (2020); doi: 10.1016/j.contraception.2020.08.015
16. M. Farris, C. Bastianelli, E. Rosato, et al., *Expert Rev. Clin. Pharmacol.*, **10**(10), 1129–1144 (2017); doi: 10.1080/17512433.2017.1356718
17. J. M. Foidart, J. Desreux, A. Pintiaux, A. Gompel, *Climacteric*, **10**(2), 54–61 (2007); doi: 10.1080/13697130701598324
18. J. M. Foidart, J. F. Arnal, F. Lenfant, et al., *J. Endocr. Soc.*, **3**(Suppl 1), SUN-LB0012019; doi: 10.1210/3.2019-SUN-LB001
19. F. Fruzzetti, A. Cagnacci, *Open Access J. Contracept.*, **9**, 75–79 (2018); doi: 10.2147/OAJC.S179673
20. F. Fruzzetti, T. Fidecicchi, M. M. Montt Guevara, T. Simoncini, *J. Clin. Med.*, **10**(23), 5625 (2021); doi: 10.3390/jcm10235625
21. A. Gallez, S. Blacher, E. Maquoui, et al., *Cancers*, **13**, 2486 (2021); doi: 10.3390/cancers13102486
22. M. S. Giretti, M. M. Montt Guevara, E. Cecchi, et al., *Front. Endocrinol.*, **5**, 80 (2014); doi: 10.3389/fendo.2014.00080
23. S. R. Hammes, E. R. Levin, *Endocrinology*, **152**(12), 4489–4495 (2011); doi: 10.1210/en.2011-1470
24. G. L. Hammond, K. N. Hogeveen, M. Visser, H. J. T. Coelingh Bennink, *Climacteric*, **11**(1), 41–46 (2008); doi: 10.1080/13697130701851814
25. M. P. Haynes, L. Li, D. Sinha, et al., *J. Biol. Chem.*, **278**(4), 2118–2123 (2003); doi: 10.1074/jbc.M210828200
26. N. Heldring, A. Pike, S. Andersson, et al., *Physiol. Rev.*, **87**(3), 905–931 (2007); doi: 10.1152/physrev.00026.2006
27. C. F. Holinka, M. Brincat, H. J. T. Coelingh Bennink, *Climacteric*, **11**, 15–21 (2008); doi: 10.1080/13697130701822807
28. P. Kumar, Q. Wu, K. L. Chambliss, et al., *Mol. Endocrinol.*, **21**(6), 1370–1380 (2007); doi: 10.1210/me.2006-0360
29. P. La Rosa, V. Pesiri, G. Leclercq, et al., *Mol. Endocrinol.*, **26**(5), 762–774 (2012); doi: 10.1210/me.2011-1208
30. G. Langer, B. Bader, L. Meoli, et al., *Steroids*, **75**(8–9), 603–610 (2010); doi: 10.1016/j.steroids.2009.12.006
31. R. M. Lavinsky, K. Jepsen, T. Heinzl, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **95**(6), 2920–2925 (1998); doi: 10.1073/pnas.95.6.2920
32. V. Le Mellay, F. Lasmoles, M. Lieberherr, *J. Cell. Biochem.*, **75**(1), 138–146 (1999); doi: 10.1002/(sici)1097-4644(19991001)75:1<138::aid-jcb14>3.3.co;2-9
33. Z. Liu, D. Merkurjev, F. Yang, et al., *Cell*, **159**(2), 358–373 (2014); doi: 10.1016/j.cell.2014.08.027
34. R. Losel, M. Wehling, *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, **4**(1), 46–55 (2003); doi: 10.1038/nrm1009

35. Q. Lu, D. C. Pallas, H. K. Surks, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**(49), 17126 – 17131 (2004); doi: 10.1073 / pnas.0407492101
36. N. O. Maruyama, T. F. Lucas, C. S. Porto, F. M. Abdalla, *Steroids*, **78**(1), 8 – 14 (2013); doi: 10.1016 / j.steroids.2012.10.005
37. M. M. Montt-Guevara, G. Palla, S. Spina, et al., *Maturitas*, **99**, 1 – 9 (2017); doi: 10.1016 / j.maturitas.2017.02.005
38. L. Morimont, H. Haguët, J. M. Dogné, et al., *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, **12**, 769187 (2021); doi: 10.3389 / fendo.2021.769187
39. G. Palierne, A. Fabre, R. Solinac, et al., *Mol. Endocrinol.*, **30**(7), 709 – 732 (2016); doi: 10.1210 / me.2015 – 1311
40. N. Pluchino, P. Drakopoulos, E. Casarosa, et al., *Steroids*, **95**, 104 – 110 (2015); doi: 10.1016 / j.steroids.2015.01.003
41. N. Pluchino, A. N. Santoro, E. Casarosa, et al., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **143**, 285 – 290 (2014); doi: 10.1016 / j.jsbmb.2014.04.011
42. D. P. Follow, M. J. Romero-Aleshire, J. N. Sanchez, et al., *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **309**(12), R1546 – R1552 (2015); doi: 10.1152 / ajpregu.00170.2015
43. C. Poulard, J. Rambaud, N. Hussein, et al., *PLoS One*, **9**(2), e87982 (2014); doi: 10.1371 / journal.pone.0087982
44. M. Raps, F. Helmerhorst, K. Fleischer, et al., *J. Thromb. Haemost.*, **10**(6), 992 – 997 (2012); doi: 10.1111 / j.1538-7836.2012.04720.x
45. J. Schwers, G. Eriksson, E. Diczfalusy, *Acta Endocrinol. (Copenh.)*, **49**, 5 – 82 (1965); doi: 10.1530 / acta.0.0490065
46. T. Simoncini, C. Scorticati, P. Mannella, et al., *Mol. Endocrinol.*, **20**(8), 1756 – 1771 (2006); doi: 10.1210 / me.2005-0259
47. C. Singer, H. J. Bennink, C. Natter, et al., *Carcinogenesis*, **35**(11), 2447 – 2451 (2014); doi: 10.1093 / carcin / bgu144
48. N. F. Smirnova, C. Fontaine, M. Buscato, et al., *Circ. Res.*, **117**(9), 770 – 778 (2015); doi: 10.1161 / CIRCRESAHA.115.306416
49. C. L. Smith, B. W. O'Malley, *Endocr. Rev.*, **25**(1), 45 – 71 (2004); doi: 10.1210 / er.2003-0023
50. K. Tarhouni, M. L. Freidja, A. L. Guihot, et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **307**(4), H504 – H514 (2014); doi: 10.1152 / ajpheart.00986.2013
51. C. Thomas, J. A. Gustafsson, *Nat. Rev. Cancer*, **11**(8), 597 – 608 (2011); doi: 10.1038 / nrc3093
52. K. Ueda, R. H. Karas, *Steroids*, **78**(6), 589 – 596 (2013); doi: 10.1016 / j.steroids.2012.12.006
53. M. C. Valéra, E. Noirrit-Esclassan, M. Dupuis, et al., *Mol. Cell. Endocrinol.*, **477**, 132 – 139 (2018); doi: 10.1016 / j.mce.2018.06.010
54. N. Vasudevan, D. W. Pfaff, *Endocr. Rev.*, **28**(1), 1 – 19 (2007); doi: 10.1210 / er.2005-0021
55. M. Visser, J. M. Foidart, H. J. Coelingh Bennink, *Climacteric*, **11**(1), 64 – 68 (2008); doi: 10.1080 / 13697130802050340
56. M. Visser, C. F. Holinka, H. J. Coelingh Bennink, *Climacteric*, **11**(1), 31 – 40 (2008); doi: 10.1080 / 13697130802056511
57. C. L. Westhoff, M. C. Pike, S. Creemers, et al., *Contraception*, **95**(5), 456 – 463 (2017); doi: 10.1016 / j.contraception.2017.01.001
58. O. Wu, L. Robertson, P. Langhorne, et al., *Thromb. Haemost.*, **94**(1), 17 – 25 (2005); doi: 10.1160 / TH04-11-0759
59. R. Zahreddine, M. Davezac, M. Buscato, et al., *Atherosclerosis*, **338**, 30 – 38 (2021); doi: 10.1016 / j.atherosclerosis.2021.10.013
60. A. Zia, M. U. Callaghan, J. H. Callaghan, et al., *Am. J. Hematol.*, **90**(8), 725 – 731 (2015); doi: 10.1002 / ajh.24064

Поступила 22.08.23

SECRETS OF ESTETROL

E. N. Kareva^{1,2,*}, I. N. Kononova², I. N. Krylova¹, V. A. Bulgakov^{2,3},
S. Yu. Serebrov⁴, and O. M. Oleinikova²

¹ I. M. Sechenov University, Moscow, 19992 Russia

² N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, 117997 Russia

³ Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences, Moscow, 117593 Russia

⁴ Scientific Center for Expertise of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 127051 Russia

* e-mail: elenakareva@mail.ru

Analysis of the nuclear and membrane actions of ER α helps to understand the mechanisms of action of estrogens, their spectrum of activity, and prospects for clinical applications. E₄, a natural estrogen that is produced only by the human fetal liver, behaves as a nuclear ER α agonist and as a complete or partial membrane ER α antagonist (MISS ER α). The mechanism of the antagonistic action of E₄ at the level of membrane transmission of the estrogen signal can be explained by the kinetics of the ligand-receptor interaction. And the functional load may lie in the fact that an excess of E₄ in the fetal bloodstream prevents an increase in the procoagulant potential of the mother's blood, which increases with the progression of gestation and an increase in the plasma level of E₂. This phenomenon helps protect developing tissues from microthrombi. Due to the complex action of E₄, it has a better pharmacological profile compared to other estrogens: with sufficient efficiency (blocking the synthesis of gonadotropins for contraception and eliminating menopausal symptoms during menopausal hormone therapy), this hormone demonstrates a better safety profile (no significant effect on hemostasis). Additionally, E₄ has excellent pharmacokinetic characteristics, which, together with the pharmacological properties of E₄, make it a useful molecule for hormonal therapy and contraception. However, the controversial effect of E₄ on the state of the endothelium requires further study of the properties of this new estrogen, especially in the context of its possible inclusion in menopausal hormone therapy. This is associated with a higher risk of cardiovascular complications in patients of the older age group.

Keywords: estrogen; estetrol; functional load of estetrol; mechanism of action; side effects; hormonal therapy.