

РОССИЙСКОЕ  
ОБЩЕСТВОАКУШЕРОВ-  
ГИНЕКОЛОГОВ

# Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ)

## ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

*Глубокоуважаемые коллеги!*

*Данный выпуск информационного письма РОАГ посвящен коррекции метаболизма эстрогенов, как профилактике пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы.*

*Гинекологи, маммологи, врачи общей практики сегодня придают особое значение ранней диагностике и профилактике пролиферативных процессов. Это связано с тем, что подобные заболевания в случаях их неукротимого процесса приводят женщин, с одной стороны, к необходимости использовать и постоянно менять гормональные препараты, обладающие большим количеством нежелательных побочных эффектов. С другой стороны, для лечения некоторых гиперпластических процессов показано оперативное вмешательство, что не гарантирует пациенток от рецидива.*

*И одна из самых тревожных ситуаций – это возможная трансформация пролиферации в онкологические заболевания.*

*Нарушениями, которые способствуют поддержанию пролиферации, являются дисбаланс ферментативных систем, отвечающих за метаболизм эстрогенов, иммунный дисбаланс, инфекционные агенты, снижение антиоксидантных свойств. Изучение этих проблем представляется особенно важным для решения органосберегающих методов лечения и профилактики пролиферативных процессов женской репродуктивной системы.*

### СУЩЕСТВУЮТ 3 ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ ВАЖНЫХ ЭСТРОГЕНА:

- эстрон (E1),
- эстрадиол (E2),
- эстриол (E3).

У небеременной взрослой женщины эстрадиол является главным стероидом яичников. Эстрогена яичник секретирует в 2 раза больше, чем эстрадиола, причем активность первого составляет 10% от второго. Эстриол – наименее активный из 3 указанных эстрогенов и у небеременных женщин образуется лишь при метаболической деградации эстрогена и эстрадиола. Однако плацента производит значительные количества эстриола, и при беременности этот гормон играет важную роль. Непосредственными предшественниками эстрогена и эстрадиола являются андрогены (андростендион и тестостерон). Решающей стадией в синтезе эстрогена является ароматизация А-кольца с одновременным удалением метильной группы положения С-19. Это превращение катализируется ферментом ароматазой (P450CYP19), для него необходимы НАДФ и O<sub>2</sub>, происходит оно в гладком эндоплазматическом ретикулюме. Основная

часть эстрогенов синтезируется гранулярными клетками из андрогенов, предоставляемых тканью оболочки. Малая часть эстрогенов вырабатывается клетками оболочки. Яичник – первичный источник циркулирующего эстрадиола, а эстрон поступает из ряда других источников. Кроме яичников кора надпочечников секретирует некоторое количество эстрогена, значительное количество этого эстрогена образуется в результате ароматизации андростендиона в других тканях. Жировая ткань является главной областью этого превращения и может стать клинически важным источником эстрогена.

После синтеза эстрогены поступают в системный кровоток. В системном кровотоке большая часть (95%) эстрогенов связывается с белком, который переносит гормоны (SHBG-sex hormone binding globulin – глобулин, связывающий половые гормоны). Связанные гормоны являются «оперативным» запасом организма и в случае возрастания потребности в них мобилизуются из связанного состояния, переходя в свободную форму. Лишь небольшая часть эстрогенов находится в свободном состоянии. Биологической активностью обладает только свободная форма гормона. Свободная фракция эстрогенов, благодаря липофильности легко проникает в клетку.

Но необходимо учитывать наличие в клетке 2 видов рецепторов к эстрогену, а именно альфа (ER $\alpha$ ) и бета (ER $\beta$ ) изоформ. Взаимодействие эстрогенов с рецептором альфа приводит к активной стимуляции экспрессии эстроген-зависимых генов, в то время как взаимодействие с бета – к относительно более слабому пролиферативному сигналу.

Ранние этапы реализации гормонального эффекта – это изменение уровней метаболических процессов, протекающих в клетке через 1–24 часа или более после начала взаимодействия ее с гормоном. Наиболее значимыми являются ранние гормональные эффекты, сопряженные с увеличением общего количества структурных и функциональных белков в клетке и обуславливающее увеличение ее массы и размеров.

Поздние этапы реализации гормонального эффекта – это процессы, развивающиеся в клетках-мишенях после 24–48 часов от начала введения гормона. Наиболее ярко поздние события проявляются лишь при длительном и многократном введении гормональных веществ.

Существует спектр ферментов, участвующих в метаболизме эстрогенов, – цитохромы P450 (CYP 450) и гидроксистероиддегидрогеназы (HSD).

(HSD)-ферменты, вовлеченные в конверсию стероидных гормонов посредством образования их гидроксипроизводных в положениях углерода 3, 5, 11, 17 и 20. Класс ферментов, осуществляющих присоединение гидроксильной группы в положении 17 эстрогена (E1), называются 17 $\beta$ -гидроксистероид дегидрогеназы (17 $\beta$ -HSD). Биохимическая роль изоформы 17 $\beta$ -HSD1 – конверсия E1 в более активный E2, тогда как 17 $\beta$ -HSD2 преобразует E2 в E1 посредством элиминации гидроксильной группы. Наиболее активным стимулятором 17 $\beta$ -HSD2 является прогестерон и его производные.

Метаболическая активность эстрогенов модулируется посредством особых ферментных

систем – цитохромов P450. Эти ферменты составляют основу монооксигеназной системы печени и катализируют образование гидроксипроизводных эстрогенов. Как субстрат, процесс может катализироваться разными цитохромами P450, и в зависимости от этого образуются разные, зачастую противоположные по своим свойствам метаболиты. Среди цитохромов в конверсию эстрогенов вовлечены изоформы CYP1A1 и CYP1B1. Первая форма катализирует присоединение гидроксильной группы в положении 2 углерода в молекуле эстрогена (E1) и образуется 2-гидроксипроизводное (2-OHE1), тогда как вторая – в положениях 4 и 16 с образованием 16 $\alpha$ -гидрокси- и 4-гидроксипроизводных (16 $\alpha$ -OHE1 и 4-OHE1), причем 4-OHE1 образуется меньше, чем 16 $\alpha$ -OHE1. Вторая изоформа CYP1B1 является конститутивной, ее экспрессия все время стимулируется эстрогенами, которые фермент в свою очередь конвертирует в более активные метаболиты. Что касается первой изоформы, то она появляется при наличии «соответствующего» субстрата.

В процессах, которые запускают пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы, важную роль играют не только сами эстрогены, но и их метаболиты. Было показано, что эстрон и эстрадиол представляют собой только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это метаболиты эстрогенов (преимущественно гидроксипроизводные).

2-гидроксиэстрон (2-OHE1) является антиэстрогеном: связываясь с эстрогеновыми рецепторами, он оказывает блокирующее действие и способен индуцировать апоптоз в клетках.

16 $\alpha$ -гидроксиэстрон (16 $\alpha$ -OHE1) является мощным агонистом эстрогенов: необратимо и длительно связывается с эстрогеновыми рецепторами, что обеспечивает их постоянную стимуляцию, усиливает пролиферацию клеток, по своей активности он значительно превосходит 2-OHE1.

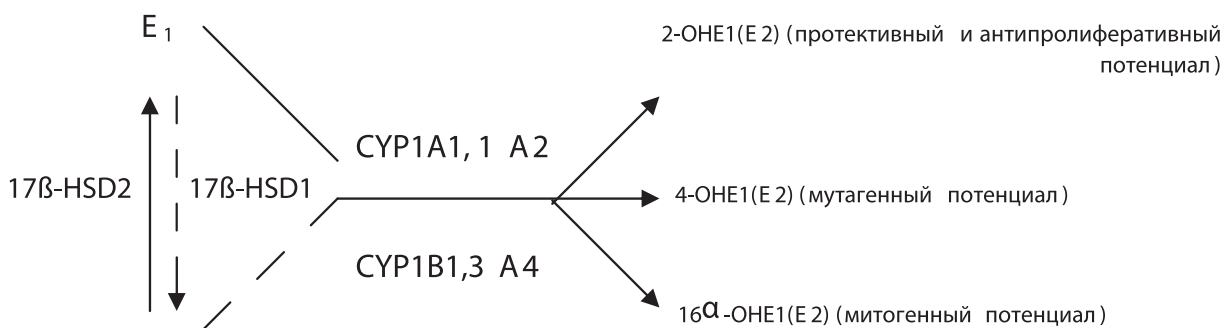
4-гидроксиэстрон (4-OHE1) является агонистом эстрогенов, так же как и 16 $\alpha$ -OHE1, но еще обладает способностью повреждать ДНК клеток через фермент тирозинкиназу.

## ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ПЕРЕДАЧИ ГОРМОНАЛЬНОГО СИГНАЛА:

- **Гормон**
- **Комплекс гормон-рецептор**
- **Транспорт комплекса гормон-рецептор в ядро**
- **Взаимодействие с ДНК (энхансер, сайленсер)**
- **Индукция или репрессия синтеза белков**
- **Изменение количества белков (ферментов)**
- **Изменение скорости метаболизма (изменение функции клетки)**
- **Физиологический эффект эстрогенов.**



**МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ:**



Исследования уровней метаболитов 2-OHE1/16α-OHE1 (ИМЕ) проводилось при различных пролиферативных заболеваниях женской репродуктивной системы, в частности раке тела матки, раке молочной железы. Во многих странах, включая США, с 2001 года проводится определение ИМЕ по моче с целью определения групп риска по развитию эстрогензависимых пролиферативных заболеваний и оценки эффективности коррекции эстрогенового баланса.

**ДАННЫЕ УРОВНЯ МЕТАБОЛИТОВ**

**Уровень 16α-гидроксиэстраона у здоровых женщин:  
2–40 ng/ml (пременопауза), 0.6–10 ng/ml  
(постменопауза).**

**Уровень 2-гидроксиэстраона у здоровых женщин:  
4–100 ng/ml (пременопауза) 1 - 20 ng/ml  
(постменопауза).**

**Индекс метаболитов эстрогена:  
0.6–6 (у здоровых женщин в пре- и постменопаузе).**

**Средний уровень индекса метаболитов эстрогена  
(2OHE1/16αOHE1):  
2.3 (пременопауза), 2.0 (постменопауза).**

Однако нельзя не учитывать и неблагоприятные факторы внешней среды, способные также повлиять на пути превращения эстрогенов, такие как курение, контакт с инсектицидами и фталатами, потребление гормонов (в том числе и с продуктами питания), ожирение, заболевания желудочно-кишечного тракта, стрессы, дефицит нутриен-

тов. В сочетании эти факторы способны запускать механизм пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы.

Учитывая огромные компенсаторные возможности организма, дисбаланс метаболитов эстрогенов может существовать длительное время без клинических проявлений, и выявить подобные нарушения можно толь-

ко с учетом специфических тестов. Клиническая значимость выявления нарушений баланса метаболитов эстрогенов крайне актуальна.

При неблагоприятном соотношении метаболитов 2/16α-OHE1 (ИМЕ) менее 2 и отсутствии пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы необходимо корректировать уровень ИМЕ выше 2, тем самым снизить риск возникновения этих заболеваний.

ОАО «ДИОД» представил новый парафармацевтический препарат Стелла. Он разработан на основе рекомендаций РОАГ под руководством президента, академика РАМН В.Н. Серова по использованию активных фитосоединений для регуляции и коррекции метаболизма эстрогенов. Основой являлся отчет Всемирного фонда исследования рака «Продукты питания и предупреждение рака: глобальная перспектива» (1995 г.), где рекомендованы вещества вторичного биосинтеза, полученные из лекарственных и пищевых растений, обладающие антипролиферативным, антимутагенным действием. В основе препарата лежит использование сразу потенциала 3 активных соединений, таких как индол-3-карбинол, 100 мг, эпигаллокатехин-3-галлат, 60 мг, изофлавоны сои, 60 мг.

## ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ КОРРЕКЦИИ:

### 1. Стимулирование предпочтительного (2-гидрокси-) пути детоксикации эстрогенов:

- индол-3-карбинол;
- соевые изофлавоны (генистеин и дзадзеин).

### 2. Ингибирование нежелательных (16-гидрокси- и 4-гидрокси-) путей метаболизма эстрогенов:

- соевые изофлавоны.

### 3. Модулирование функции рецепторов женских половых гормонов:

- индол-3-карбинол;

- соевые изофлавоны;

- эпигаллокатехин-3-галлат.

### 4. Снижение активности ароматазы:

- эпигаллокатехин-3-галлат.

### 5. Уменьшение выработки белка, связывающего эстрогены:

- изофлавоны сои.

### 6. Предупреждение тонкокишечно-печеночной рециркуляции эстрогенов:

- изофлавоны сои.

### 7. Борьба с оксидативным стрессом:

- эпигаллокатехин-3-галлат.

**Данный препарат прошел добровольную сертификацию на основе клинических испытаний и доказал эффективность как комплекс, способствующий нормализации обмена эстрогенов.**

Распределение пациенток с патологией репродуктивной системы	
Диагноз	% пациенток
Фиброзно-кистозная мастопатия	20%
Миома матки, аднексит	13,3%
Аденомиоз, полип цервикального канала	16,6%
Миома матки и аденомиоз	26,6%
Миома матки, аденомиоз и мастопатия	23,3%

Все пациентки в течение 1 месяца принимали БАД Стелла, по 1 капсуле желтого цвета утром, по 1 капсуле зеленого цвета днем, по 1 капсуле красного цвета вечером во время еды в течение 1 месяца. Через 1 месяц после проведения исследования уровня метаболитов было решено продолжить прием БАД Стелла у пациенток с патологией репродуктивной системы еще в течение 2 месяцев.

Исследование уровня метаболитов эстрогенов у пациенток с патологией и относительно здоровых женщин							
Метаболиты	Исход	Ч/з 1 мес.	Ч/з 3 мес.	P*	Исход	Ч/з 1 мес.	P*
	патология	патология	патология	здоровые	здоровые		
16α-OHE	14,24± 2,0	9,09± 1,11	5,17 0,53	0,05	4,3± 1,39	3,04± 1,10	-
2-OHE	10,25± 1,3	17,5± 2,15	22,93 2,79	0,05	11,71± 1,6	19,5± 1,2	0,05
ИМЕ	1,43± 0,10	2,56± 0,12	4,43 0,9	0,05	2,35± 0,4	5,09± 0,5	0,05

Через 1,3 месяца на фоне приема БАД было выявлено статистически достоверное изменение значений метаболитов: увеличение значений 2-OHE и снижение 16α-OHE, также ИМЕ достоверно увеличилось. Не было выявлено зависимости значений уровней метаболитов от установленного диагноза.



**Динамика оценки масталгии до и после использования БАД Стелла**

Степень выраженности масталгии	Исход (% пациенток)	Через 3 месяца (% пациенток)
Выраженная боль	46,15	0
Умеренная боль	23,07	23,07
Слабая боль	0	15,3

Контрольное УЗИ молочных желез проводилось в те же сроки менструального цикла, что и исходное исследование. Через 3 месяца после приема БАД Стелла отмечалось по УЗИ уменьшение плотности тканей, исчезновение отека и изменения в кистах в сторону их уменьшения в размерах на 2–3мм (с 1,2–1,5 до 0,9–1,2 см в диаметре).

**Исследование размера матки и узлов миом в исходе и после использования БАД Стелла**

Данные УЗИ	Исход	Через 3 месяца	p
Объем матки, см <sup>3</sup>	184 ± 4,1	168 ± 3,5	–
Объем миоматозных узлов, см <sup>3</sup>	80,1 ± 3,6	72,4 ± 2,4	–
Передне-задний размер матки, мм	40,1 ± 2,7	37,2 ± 1,8	–

Большинство пациенток (87,5%) с миомой и аденомиозом предъявляли жалобы, у 3 пациенток с миомой диагноз поставлен после проведения УЗИ. При оценке клинических проявлений было выявлено уменьшение болей при менструации, объема кровопотери, сокращение дней менструаций, нормализация менструального цикла.

**Клинические проявления до и после использования БАД Стелла**

	Исход (% пациенток)	Через 3 месяца (% пациенток)	p
Боль, связанная с менструациями	70,83%	20,8%	–
Гиперполименорея	29,16%	12,5%	–
Дисменорея	62,5%	16,6%	–
Выделения до и после менструации	66,6%	37,5%	–

У 6 пациенток было выявлено повышение эстрадиола до использования БАД, при этом эти значения колебались от 458 000 пг/мл до 370 000 пг/мл (N в 1 фазу цикла 57.000–227.000 пг/мл), при повторном исследовании эстрадиола через 3 месяца после приема БАД отметилась тенденция к снижению эстрадиола – от 380 000 пг/мл до 343 000 пг/мл.

За весь период исследования не было выявлено нежелательных явлений: все пациентки отметили хорошую переносимость БАД.

Таким образом, через 1 месяц после приема БАД Стелла отмечалось увеличение уровня 2-ОНЕ и соотношение 2-ОНЕ/16α-ОНЕ у всех участ-

ников исследования: как у пациенток с патологией репродуктивной системы, так и у относительно здоровых женщин, что подтверждает эффективность и безопасность.


Рекомендации по употреблению БАД Стелла.

- Для профилактики гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы по 1 капсуле из каждого блистера курсом 1 месяц 1–2 раза в год всем практическим здоровым женщинам с целью коррекции возможных нарушений метаболизма эстрогенов на этапе клинического здоровья (компенсаторной и дезадапционной стадиях) и предболезни.

- В качестве вспомогательного (неосновного) средства в составе ком-

плексной терапии (гормональной, нейротропной, метаболической) гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы курсом по 2 капсуле из каждого блистера в течение 1–3 месяцев с целью нормализации метаболизма эстрогенов, что практически не превышает верхние допустимые уровни потребления активных веществ.

Используя потенциал активных фитосоединений, полученных вторичным синтезом можно проводить коррекцию, профилактику многих заболеваний репродуктивной сферы и включать в комплекс лечебных мероприятий, без побочных эффектов и осложнений, присущих гормональному лечению.

Российское общество акушеров-гинекологов  
 Президент РОАГ – Академик РАМН проф. Серов В.Н. 

Материалы для РОАГ представлены ОАО «ДИОД», АНО «СанПитКонтроль», март 2009 г.



# СТЕЛЛА



## РАЗРАБОТАНО ПРИ УЧАСТИИ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА АКУШЕРОВ - ГИНЕКОЛОГОВ

Негормональный препарат СТЕЛЛА реализует комплексный подход, воздействуя сразу на все пути метаболизма эстрогенов.

### Индол-3-карбинол

- способствует образованию "хороших" метаболитов эстрогенов 2-OHE1 вместо "плохих" 16 альфа-OHE1;
- уменьшает проявление дисплазии шейки матки, в том числе, ассоциированные с вирусом папилломы человека.
- тормозит процессы злокачественного перерождения в клетках, инфицированных вирусом папилломы человека;
- способствует апоптозу (гибели) предраковых и раковых клеток;
- повышает защиту клеток от канцерогенов.

### Эпигаллокатехин-3-галлат

- усиливает действие индол-3-карбинола;
- блокирует рецепторы к эстрогену в тканях-мишенях, снижая риск развития гормонозависимых опухолей;
- избирательно уменьшает скорость роста сосудов новообразованиях, препятствуя их дальнейшему развитию;
- обладает противовоспалительными и антиоксидантными свойствами.

### Изофлавоны сои (генистеин и даидзеин)

- способствуют образованию "хороших" метаболитов эстрогенов 2-OHE1 вместо "опасных" 4-OHE1 и "плохих" 16 альфа-OHE1;
- стимулируют синтез белка, связывающего половые гормоны, тем самым способствуя стабилизации гормонального фона в организме.

### СТЕЛЛА разработана для\*:

- улучшения функционального состояния женской репродуктивной системы;
- нормализации обмена эстрогенов;
- уменьшения риска возникновения гормонозависимых заболеваний женской репродуктивной системы: мастопатии, миомы матки, эндометриоза.

\*Сертификат соответствия №АА01.01.RU.Ф.000209.07.10 от 07.07.2010 г.

Не является лекарством. СГР №77.99.23.3.У.7553.8.0

Производитель: Открытое акционерное общество Завод экологической техники и экопитания "ДИОД"

