

35. Garden R. S. Low-angle fixation in fractures of the femoral neck / R.S. Garden // J. Bone Joint Surg. - 1961. - Vol. 43B. - 647 p.
36. Gregg E. W. Physical activity, falls, and fractures among older adults: a review of the epidemiologic evidence / E.W. Gregg, M.A. Pereira, C.J. Caspersen // J. Am. Geriatr. Soc. - 2000. - Vol. 48. - P. 883-893.
37. Incidence of hip fractures in Malmo, Sweden (1950-1991) / B. Gullberg, H. Duppe, B. Nilsson [et al.] // Bone. - 1993. - Vol. 14 (Suppl 1). - P. 23-29.
38. Influence of health status and the timing of surgery on mortality in hip fracture patients / W.P. Hamlet, J.R. Lieberman, E.L. Freedman [et al.] // Am. J. Orthop. - 1997. - Vol. 26. - P. 621-627.
39. Intertrochanteric fractures in adults younger than 40 years of age / L.C. Hwang, W.H. Lo, W.M. Chen [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. - 2001. - Vol. 121, № (3). - P. 123-126.
40. Intertrochanteric versus femoral neck hip fractures: differential characteristics, treatment, and sequelae / K.M. Fox, J. Magaziner, J.R. Hebel [et al.] // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. - 1999. - Vol. 54. - P. M635-M640.
41. Intramedullary nail versus extramedullary plate fixation for unstable intertrochanteric fractures: decision analysis / Y.K. Lee, C.Y. Chung, M.S. Park [et al.] // Arch. Orthop. Trauma Surg. - 2013. - Vol. 133, № 7. - P. 961-968.
42. Kannus P. Hip protectors for preventing hip fracture / P. Kannus, J. Parkkari // JAMA. - 2007. - Vol. 298, № 4. - P. 454-455.
43. Lauritzen J. B. Hip fractures: incidence, risk factors, energy absorption, and prevention / J.B. Lauritzen // Bone. - 1996. - Vol. 18. - P. 65S-75S.
44. Lifetime risk of hip fractures is underestimated / A. Oden, A. Dawson, W. Dere [et al.] // Osteoporos Int. - 1998. - Vol. 8. - P. 599-603.
45. Planning the future: problems and solutions about the treatment of the injuries in elderly patients / F. Laurenza, A. Callegari, A. Lispi, A. Formica // Gior. Ital. Ortop. Traum. - 2000. - Vol. 26, Suppl. 1. - P. 455-462.
46. Proximal fracture of the femur in elderly patients. The influence of surgical care and patient characteristics on postoperative mortality / F. Geiger, K. Schreiner, S. Schneider [et al.] // Orthopade. - 2006. - Vol. 35, № 6. - P. 651-658.
47. Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture / A. Ramnemark, M. Nilsson, B. Borssen, Y. Gustafson // Stroke. - 2000. - Vol. 31. - P. 1572-1577.
48. Tobacco smoking and risk of hip fracture in men and women / S. Hoidrup, E. Prescott, T.I. Sorensen [et al.] // Int. J. Epidemiol. - 2000. - Vol. 29. - P. 253-259.
49. Visual impairment and risk of hip fracture / R.Q. Ivers, R. Norton, R.G. Cumming [et al.] // Am. J. Epidemiol. - 2000. - Vol. 152. - P. 633-639.
50. Williams A. Delayed surgical fixation of fractured hips in older people: impact on mortality / A. Williams, R. Jester // J. Adv. Nurs. - 2005. - Vol. 52, № 1. - P. 63-69.

Малик В.Д.

СТРУКТУРА, ФАКТОРИ ВОЗНИКНОВЕННЯ І ПРИНЦИПИ ЛЕЧЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА БЕДРЕННОЇ КОСТИ (ОБЗОР ЛІТЕРАТУРНИХ ІСТОЧНИКІВ)

Резюме. В роботі проведено аналіз джерел вітчизняної та іноземної літератури щодо структури факторів виникнення, поширеності, механізму розвитку, відомих класифікацій у пацієнтів з переломами проксимального відділу бедренної кістки, наведені основні методи оперативного та консервативного лікування та принципи реабілітації цієї важкої категорії пацієнтів.

Ключові слова: переломи проксимального відділу бедра, аналіз джерел літератури, фактори виникнення, відома класифікація, лікування, реабілітація.

Malik V.D.

STRUCTURE AND PRINCIPLES OF FACTORS TREATMENT OF FRACTURES OF THE PROXIMAL FEMUR (LITERATURE REVIEW)

Summary. The analysis of sources of domestic and foreign literature concerning the occurrence of factors structure, prevalence, development mechanism, known classifications of patients with fractures of the proximal femur, which are the main methods of surgical and conservative treatment and rehabilitation principles of this severe category of patients are presented in this work.

Key words: fractures of the proximal femur, literature sources analysis, occurrence of factors, known to the classification, treatment and rehabilitation.

Рецензент - д.мед.н. Калашніков О.В.

Стаття надійшла до редакції 07.11.2016 р.

Малик Віталій Данилович - к.мед.н., зав. відділенням травматології Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського; +38(066)9197550; Kalashnikov26@ukrnet

© Масіброда Н.Г.

УДК: 618:577.175.64

Масіброда Н.Г., Тарасюк О.К., Сторожук М. С.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, кафедра акушерства та гінекології №1 (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018)

МЕТАБОЛІЗМ ЕСТРОГЕНІВ. ФАКТОРИ, ЯКІ СПРИЯЮТЬ ПОРУШЕННЮ ОБМІНУ ЕСТРОГЕНІВ

Резюме. Стероїдні гормони є ліофільними (тобто розчинними в жирах) з'єднаннями молекул, які виводяться з організму у водорозчинному стані. Процес перетворення (детоксикації) гормонів проходить у два етапи. На першому етапі естрогени піддаються трансформації за допомогою ферментів групи цитохром Р450, що призводить до утворення проміжних продуктів

(2-гідрокси, 16-гідрокси, 4-гідрокси естрогенів). Найбільш сприятливим шляхом руйнування жіночих статевих гормонів у період до менопаузи є шлях, який приводить до утворення 2-гідрокси естрогенів, оскільки вони не здійснюють проліферативної дії на клітини. Домінування 16-гідрокси естрогену над 2-гідрокси естрогенами є свідченням високого ризику розвитку раку матки та молочної залози. Оксидантний стрес сприяє утворенню більш активних і агресивних метаболітів естрогенів. Метилування та сульфатація також використовуються для детоксикації естрогенів. Серйозні порушення в обміні статевих гормонів зумовлені наявністю та поєднанням таких факторів: поліморфізм генів, стреси, дефіцит вітаміно-мінеральних компонентів та білка, паління, гіподинамія, ожиріння, пестициди, прийом гормональних контрацептивів або жіночих статевих гормонів з лікувальною метою.

Ключові слова: естрогени, детоксикація, фактори.

У розвитку таких захворювань як міома матки [2, 5, 7], ендометріоз [1], гіперплазія ендометрія [6], фіброзно-кістозна мастопатія [3], рак матки і молочної залози ключову роль відіграють порушення гормонального стану в організмі жінки. Підвищення концентрації естрогенів та їх метаболітів є основою цих змін. На початку ці порушення носять функціональний характер. Функціональний дисбаланс проявляється у вигляді незначних симптомів і особливо не турбують жінку. Тривалий вплив домінування естрогенів може визвати структурні зміни, які проявляються вище названими захворюваннями.

Метою дослідження є аналіз функціонального метаболізму естрогенів, факторів, котрі порушують ці процеси та визначення профілактичних аспектів проблеми гіперестрогенних станів.

Жіночі статеві гормони в основному синтезуються в яєчниках і жировій тканині та надходять у системний кровотік. У системному кровотоці більша частина естрогенів зв'язана з білком SHBG, який транспортує статеві гормони, і лише невелика частина естрогенів знаходиться у вільному стані (вільна фракція). Збільшення концентрації SHBG знижує біологічну доступність гормону для тканин, а зниження його концентрації навпаки підвищує біологічну доступність гормонів. Синтезується SHBG у печінці і швидкість його синтезу визначається різними чинниками. Істотно підвищують синтез цього гормону: тиреоїдні гормони; естрогени (особливо естрадіол); зниження концентрації андрогенів; пролонгований стрес; старіння; харчування з високим вмістом вуглеводів.

І навпаки, концентрація SHBG може знижуватися при: підвищенні рівня андрогенів; ожирінні; підвищенні рівня пролактину; підвищенні концентрації гормону росту; при прийомі прогестинів і глюкокортикоїдів; в період менопаузи [10].

Процес перетворення (детоксикації) гормонів проходить у два етапи. На першому етапі естрогени піддаються трансформації за допомогою ферментів групи цитохром P450, що призводить до утворення проміжних продуктів (2-гідрокси, 16-гідрокси, 4-гідрокси естрогенів).

Найбільш оптимальним шляхом руйнування жіночих статевих гормонів у період до менопаузи є шлях, який приводить до утворення 2-гідрокси естрогенів. Цей метаболіт утворюється в результаті впливу на естрадіол або естрон цитохрому P450 1A2 і характеризується слабкою естрогенною дією (приблизно 48% активності

естрадіолу). Саме у зв'язку з цим 2-гідрокси естрогени не здійснюють проліферативної дії на клітини.

Якщо естрогени піддаються впливу цитохрому P450 3A4, це призводить до утворення 16-гідрокси естрогену або 16-гідрокси естрадіолу. 16-гідрокси естрадіол є нічим іншим, як естріолом. На відміну від 2-гідрокси естрогенів 16-гідрокси естрон більш активний, ніж естрон. Активність цього метаболіту в 8 разів перевищує активність естрадіолу, тому високі темпи його утворення в організмі жінки викликає стан гіперестрогенемії, незважаючи на нормальну концентрацію естрадіолу в крові. Таким чином зниження співвідношення 2-гідрокси естрогену до 16-гідрокси естрогену, тобто домінування 16-гідрокси естрогену над 2-гідрокси естрогенами є свідченням високого ризику розвитку раку матки та молочної залози [16].

Естріол на відміну від 16-гідрокси естрогену має дуже слабку естрогенну активність. Однак в організмі можливе перетворення естріолу в 16-гідрокси естрон. Хімічно 16-гідрокси естрон є окисленою формою естріолу, тому окислення естріолу є ще одним шляхом утворення 16-гідрокси естрогену.

Клінічні спостереження показали, що у жінок в стані оксидантного стресу відзначаються більш низькі значення естріолу, ніж у групі пацієнток без оксидантного стресу [4]. Таким чином, оксидантний стрес може сприяти утворенню більш активних і агресивних метаболітів естрогенів. Але існує ще один, найнебезпечніший шлях перетворення естрогенів. Якщо на естрогени діє цитохром P450 1B1, то в результаті утворюються 4-гідрокси естрогени і, не дивлячись на відносно низьку їх активність (приблизно 79% активності естрадіолу), вони володіють генотоксичною дією (тобто ушкоджують ДНК) і викликають ракове переродження клітини. Механізм мутагенної дії цих метаболітів пов'язаний з тим, що вони видаляють пуринову основу з нитки ДНК, тим самим формуючи точкову мутацію в цій ділянці ДНК. Тому саме ці метаболіти є причиною розвитку доброякісних і злоякісних новоутворень матки, молочної залози і яєчників. Встановлено, що концентрація 4-гідрокси естрогенів поза ураженої області у цих пацієнтів в 3 рази перевищує концентрацію цього метаболіту в тканині молочної залози жінок контрольної групи. Автори досліджень припускають, що 4-гідрокси естрогени ініціюють процеси ракової трансформації тканини молочної залози і можуть бути передвісниками розвитку раку [22].

Після проходження 1 етапу детоксикації у 2-гідрок-

си і 4-гідрокси метаболітів жіночих статевих гормонів є два шляхи виведення: або перетворяться на семіквінони, в речовини, які володіють генотоксичною дією, або за допомогою метилування перетворюються на 2 і 4 метокси-естрогени, речовини абсолютно нешкідливі для організму. Шлях, по якому відбудеться перетворення естрогенів, залежить від кількості вільних радикалів, які утворюються в організмі. На рівень оксидантного стресу впливає паління, надмірне фізичне навантаження, вплив токсичних сполук, дефіцит нутрієнтів та ін.). При цьому утворюються агресивні семіквінони: із 2-гідрокси естрогенів утворюються 2,3 семіквінони, а з 4-гідрокси естрогенів утворюються 3,4 семіквінони. З семіквінонів відповідно утворюються 2,3 та 3,4 квінони. Квінони є дуже реакційними молекулами, які здатні ковалентно зв'язуватися з ДНК і таким чином порушувати його структуру [11]. Якщо у жінки низький оксидантний стрес і це поєднується з достатньо високою ємністю процесів метилування, тоді у неї утворюються нешкідливі метоксіестрогени. Метилування - це біохімічна реакція, в результаті якої до якого-небудь субстрату (наприклад естрогенів) за допомогою ферменту катехол-О-метилтрансферази фіксується метилова група, яка хімічно може бути представлена у вигляді формули - CH₃. Універсальним донором метилових груп в організмі є s-аденозин метіонін. Ця молекула утворюється в результаті взаємодії амінокислоти метіоніну з молекулою АТФ. Після того, як s-аденозин метіонін віддає метилову групу, він перетворюється на s-аденозин гомоцистеїн, а в подальшому в гомоцистеїн). Гомоцистеїн перетворюється в організмі в метіонін за допомогою ферменту метіонін синтази. Кофактором цього ферменту є метилкоболамін (метилована форма вітаміну B12). У свою чергу, метилкоболамін отримує метилову групу від 5-метилтетрагідрофолата (метилована форма фолієвої кислоти). А 5-метилтетрагідрофолат утворюється з 5,10-метилтетрагідрофолата за допомогою ферменту 5-метилтетрагідрофолат редуктази. Кофактором цього ферменту є вітамін B2. Таким чином, факторами перетворення гомоцистеїна в метіонін є наявність вітаміну B12, B2 та фолієвої кислоти. Метилування досить уразливий метаболічний процес, на який впливає багато факторів, на яких ми зупинимось дещо нижче.

Існує ще один шлях перетворення гомоцистеїну - це шлях перетворення останнього в цистеїн і в подальшому в таурин. Цистеїн також необхідний для детоксикації. З одного боку він є лімітуючою амінокислотою для синтезу глутатіону. Глутатіон - трипептид (глутамінова кислота, гліцин і цистеїн) є однією з ключових молекул антиоксидантного захисту організму і процесів детоксикації. З іншого боку, цистеїн є джерелом неорганічних сульфатів, які використовуються для реакції другої фази детоксикації - реакції сульфатації. Сульфатація також використовується для детоксикації естрогенів. Перетворення гомоцистеїну таким шляхом потребує таких кофакторів: серин, вітамін B6 і магній. Після

перетворення на метоксіестрогени, жіночі статеві гормони зв'язуються з сульфатами або глюкуроновою кислотою в печінці і з жовчю залишають організм. Порушення процесів сульфатації і глюкуронізації можуть істотно порушувати детоксикацію естрогенів і збільшувати ризик захворювань жіночої репродуктивної сфери. Тільки за даними досліджень, зниження активності сульфотрансферази у тканині ендометрія збільшує ризик якісних новоутворень ендометрія. Сульфотрансфераза є ферментом, який переносить неорганічні сульфати на речовини, що підлягають детоксикації, зокрема естрогени. І навпаки, при підвищенні активності сульфатази, ферменту, який відщеплює сульфати від зв'язаних естрогенів, відбувається істотне збільшення ризику кистозного ендометрію. Це пов'язано з підвищенням титру вільної концентрації вільних естрогенів [24]. Інші дослідники показали, що процес глюкуронізації в тканині молочної залози відіграє ключову роль у канцерогенезі в цьому органі [19].

Після того, як естрогени зв'язалися із сульфатами або глюкуроновою кислотою, вони з жовчю попадають у кишківник і зі стільцем залишають організм. Якщо у жінки є дисбіоз та (або) вона споживає недостатню кількість клітковини, то кишкова флора утворює фермент b-глюкуронідазу, який відщеплює глюкуронову кислоту від детоксикованих естрогенів. Це відбувається тому, що основним субстратом життєдіяльності для бактерій кишківника є клітковина. У разі її дефіциту бактерії забирають глюкуронову кислоту. Естрогени існують можливість знову проникнути в організм через стінку кишківника і таким чином збільшують загальну кількість естрогенів в організмі. Клітковина позитивно впливає на метаболізм естрогенів. Цей факт підтверджують дослідження, які свідчать про те, що жінки на вегетаріанському харчуванні мають більш високі екскреції гормонів зі стільцем і тому більш низький рівень естрогенів в системному кровотоці [15]. Найбільшою здатністю втримувати естрогени в кишківнику характеризується клітковина насіння льону та сої.

Проаналізувавши метаболізм естрогенів, ви можете із думкою, що це складний, тонкий і достатньо уразливий процес. Існує велика кількість факторів, можуть визвати серйозні порушення в обміні статевих гормонів.

Найбільш важливі із них наступні.

1. *Генетичні*, гени які кодують ферменти першої та другої фаз детоксикації (MTHFR, COMT, CYP 1A1, CYP 1B1, CYP 3A4 та ін.): поліморфізм гена (генетична особливість), який кодує MTHFR (метилтетрагідрофолат редуктази) - ключовий фермент процесів метилування поліморфізм гена, який кодує катехол-О-метилтрансферазу (COMT) - фермент, що переносить метилку групу з s-аденозин метіоніну (універсального донора метилових груп) на молекулу субстрату [12]. Зниження активності ферменту, викликаного генетичними особливостями, може істотно гальмувати процес метилування

ня жіночих статевих гормонів [27]; цитохром P450 1A1 (CYP 1A1) бере участь у синтезі 2-гідрокси естрогенів. Тому поліморфізм, який призводить до зниження його активності, може викликати недостатню продукцію цього метаболіту, що, у свою чергу, підвищує ризик розвитку гормон залежних пухлин у жінки; цитохром P450 3A4 (CYP 3A4) бере участь в утворенні 16-гідрокси естронону, метаболіту, активність якого в 8 разів перевищує активність естрадіолу. Поліморфізм гена, що кодує цей фермент, викликає більш високу його активність та призводить до зростання концентрації цього метаболіту, що може сприяти розвитку захворювань, пов'язаних з гіперестрогенемією; цитохром P 450 1B1 (CYP 1B1) каталізує перетворення естрогенів в генотоксичні 4-гідроксиестрогени, тому його поліморфізм підвищує активність цього ферменту та збільшує ризик злоякісних новоутворень матки, молочної залози, яєчників.

Генетичні дослідження, що дозволяють виявити особливості ферментативних систем жінки, які відповідають за перетворення стероїдних гормонів, дали б можливість підбору більш індивідуальної терапії. Висока вартість цих досліджень недоступна для більшості пацієнтів. Ми сподіваємось, що швидкий розвиток генетичних досліджень у найближчий час дасть можливість їх широкого використання в клінічній практиці.

2. **Стреси.** Стреси супроводжуються утворенням великої кількості адреналіну і норадреналіну. Для детоксикації катехоламінів, також як і для детоксикації естрогенів, необхідні метилові групи. Адреналін і норадреналін більш небезпечні для організму, ніж естрогени, так як їх накопичення в організмі може призвести до порушення вітальних функцій організму (артеріальна гіпертензія, порушення серцевого ритму), у той час, як накопичення естрогенів є більш небезпечним в подальшому. Ситуація погіршується, якщо жінка вживає недостатню кількість вітамінів B2, B6, фолієву кислоту, магній, метіонін.

3. **Дефіцит вітамінно-мінеральних компонентів** також порушує метаболізм естрогенів. Це пов'язано з тим, що багато вітамінів і мінерали є кофакторами ферментів, які беруть участь у процесах перетворення жіночих статевих гормонів в організмі. Так, низький рівень *β*-каротину [18], фолієвої кислоти, лікопену [23], селену [20] збільшує ризик розвитку дисплазій шийки матки. Дефіцит вітамінів B6, B12 і фолієвої кислоти може істотно загальмувати процеси метилювання в організмі.

4. **Дефіцит білка**, викликаний недостатнім його споживанням або порушенням процесів його перетравлення або всмоктування, призводить до виснаження запасів метіоніну, що, у свою чергу, призводить до зменшення концентрації *s*-аденозин метіоніну - універсального донора метилових груп в організмі.

5. **Куріння** призводить до зниження активності цитохрому P-450 1A2, який відповідальний за перетворення естрогенів в 2-гідрокси естрогени, нетоксичні метаболіти для жінок у період до менопаузи. Крім того,

куріння потенціює оксидантний стрес, що сприяє перетворенню 2-гідрокси і 4-гідрокси естрогенів в 2 і 4 семіквінони і квінони, які мають канцерогенну дію на тканину матки, молочної залози і яєчників. Ще одним негативним ефектом куріння є виснаження запасів глутатіону. Це пов'язано з тим, що тютюновий дим містить бензопірен, канцероген, який інактивується за допомогою глутатіона. Як було зазначено вище, глутатіон зв'язує канцерогенні метаболіти естрогенів - квінони.

6. **Прийом гормональних контрацептивів або жіночих статевих гормонів з лікувальною метою.** На жаль, більшість гормональних препаратів має синтетичну природу, а останні перетворюються в організмі в сполуки з потенційною канцерогенною дією. Екзогенні естрогени проходять метаболізм в основному генотоксичним шляхом та блокують основні ферменти детоксикації [17, 25]. Дослідження показують, що ці зміни підвищують ризик розвитку захворювань жіночої репродуктивної сфери і збільшують ризик раку молочної залози [8, 13].

7. **Пестициди.** Це токсичні сполуки, які можуть надходити з їжею або інгаляційно під час їх використання у побуті (засоби від комарів). Надходження їх в організм викликає блокування активності ферменту P-450 1A2, який, як ми говорили вище, перетворює естрогени в нетоксичні метаболіти. Крім того, пестициди сприяють активації цитохрому P450 3A4 і наслідком цієї активації буде накопичення в організмі жінки метаболіту з високою активністю - 16-гідрокси естронону [14].

8. **Гормони в продуктах харчування.** На жаль, сільсько-господарські підприємства для збільшення виробництва м'яса все частіше використовують гормони, які, накопичуючись у тварин, потрапляють в організм з продуктами харчування. Так, у США в 70-ті роки щорічно для виробництва м'яса використовувалося 13 тонн гормонів. Для того, щоб викликати достатньо серйозні гормональні порушення, необхідні міліграми гормонів. Поступаючи в організм жінки, вони легко всмоктуються з шлунково-кишкового тракту і взаємодіють з гормональними рецепторами матки, молочної залози, яєчників, викликаючи розвиток захворювань жіночої репродуктивної сфери.

9. **Ожиріння** сприяє накопиченню жіночих статевих гормонів в організмі. Причина цього лежить у тому, що жирова тканина містить велику кількість ароматази, яка перетворює андрогени наднирників в естрогени.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Розуміння тонких механізмів метаболізму естрогенів та ймовірних впливів на цей процес дає можливість уявити, що ж відбувається в організмі жінки, якщо вище наведені фактори таки порушують метаболізм естрогенів. На початкових етапах нічого загрозливого. Організм має достатній резерв компенсаторних можливостей, за допомогою яких він намагається сам відновити ці порушення. Причому в цей період у

жінки немає ніяких скарг і під час огляду гінеколог не знаходить патології. Тільки спеціальні лабораторні дослідження можуть виявити порушення на цьому етапі.

2. Компенсаторні можливості організму, у свою чергу, визначаються: генетичною схильністю, забезпеченістю вітамінами, мінералами, жирними кислотами, антиоксидантами, супутніми захворюваннями, харчуванням, фізичними навантаженнями та ін. Постійний вплив вище згаданих факторів рано чи пізно призведе до змін в організмі. У жінки з'являються перші скарги: болісні і рясні місячні, поява ущільнень у молочній залозі, коливання ваги і настрою. Ці симптоми неспецифічні, але вони можуть свідчити про стан гіперестрогенемії, тобто про надмірне накопичення естрогенів в організмі. Надмірна кількість естрогенів стимулює проліферацію епітеліальних і стромальних клітин матки, прискорює процес поділу клітин молочної залози. А це, у свою чергу, може призвести до розвитку ендометріозу, фіброзно-кістозної мастопатії, фіброміоми матки і поліпів ендометрію. Стан гіперестрогенемії також сприяє інвазії па-

піломавірусної інфекції (HPV) в шийку матки і розвитку дисплазії. Це пов'язано з кількома чинниками. Насамперед естрогени мають антиапоптоичну дію на епітеліальні клітини шийки матки, причому цей ефект не пов'язаний з їх мітогенною дією [9]. Крім цього, естрогени стимулюють експресію Е6 онкогена HPV 16, який, у свою чергу, зв'язується з геном супресії пухлини p53 і сприяє ослабленню його експресії за допомогою убіквітин-протеазної системи [21]. Негативний ефект естрогенів на розвиток дисплазій пов'язаний ще й з тим, що вони пригнічують імунологічний дозвіл початкових ушкоджень слизової шийки матки, викликаних HPV, шляхом зниження експресії антигенів головного комплексу гістосумісності I і II класів [26].

Враховуючи вище сказане, лікар має можливість доповнити стандартне лікування рекомендаціями функціональної медицини, які базуються на серйозних дослідженнях. Сподіваємось на використання колегами цих знань для профілактики найбільш частих гінекологічних захворювань у жінок старше тридцяти років.

Список літератури

1. Бенюк В. А. Современный взгляд на лечение эндометриоза / В.А. Бенюк, И.А. Усевич // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2007. - № 1 (4). - С. 7-9.
2. Корчинська О. О. Сучасні аспекти етіопатогенезу та терапії лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку / О.О. Корчинська, Н.І. Телкова, У.В. Воложена // Науково-практичний журнал для педіатрів та лікарів загальної практики - сімейної медицини. - 2012. - Т. 1-2(15-16). - С. 7-13.
3. Мустафин Ч. К. Дисгормональные болезни молочной железы / Ч.К. Мустафин // Лечащий врач. - 2009. - № 11. - С. 7-10.
4. Примак А. В. Функциональный подход к лечению гормональных дисфункций у женщин. Клиническая монография / А.В. Примак, А.А. Суханова. - Киев, 2008. - С. 16-20.
5. Савицкий Г. А. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии / Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. - СПб.: ЭЛБИ, 2000. - 236 с.
6. Сидорова И. С. Патология эндометрия при наличии миомы матки / И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, В.В. Закаблуква // Гинекология. - 2006. - Т. 8, № 4. - С. 14-18.
7. Факторы окружающей среды и распространенность миомы матки / Е.Г. Ефремова, В.Н. Дунаев, В.Ф. Куксанов [и др.] // Санитарная гигиена. - 2002. - № 9-10 (5). - С. 35-37.
8. A metabolite of equine estrogens, 4-hydroxyequilenin, induces DNA damage and apoptosis in breast cancer cell lines / Y. Chen, X. Liu, E. Pisha [et al.] // Chem. Res. Toxicol. - 2000. - Vol. 13 (5). - P. 342-50.
9. Antiapoptotic effects of estrogen in normal and cancer human cervical epithelial cells / Q. Wang, X. Li, L. Wang [et al.] // Endocrinology. - 2004. - Vol. 145 (12). - P. 5568-79.
10. Bhagavan N. V. Medical Biochemistry. 4 edition. Harcourt / Bhagavan N.V. - Academic Press, 2002. - 1060 p.
11. Bland J. Improving Health Outcomes Through Nutritional Support for Metabolic Biotransformation / J. Bland // IFM. - 2003. - P. 111.
12. Catechol-O-methyltransferase (COMT)-mediated metabolism of catechol estrogens: comparison of wild-type and variant COMT isoforms / S. Dawling, N. Roodi, R.L. Mernaugh [et al.] // Cancer Res. - 2001. - Vol. 61 (18). - P. 6716-22.
13. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk / R.K. Ross, Paganini-Hill, P.C. Wan [et al.] // J. Natl. Cancer Inst. - 2000. - Vol. 92 (4). - P. 328-332.
14. Effects of pesticides on the ratio of 16/2-hydroxyestrone: a biologic marker of breast cancer risk / H.L. Bradlow, D.L. Davis, G. Lin [et al.] // Environ. Health Perspect. - 1995. - Vol. 103 (suppl.7). - P. 147-150.
15. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women / B.R. Goldin, H. Adlercreutz, S.L. Gorbach [et al.] // New Engl. J. Med. - 1982. - Vol. 307. - P. 1542-1547.
16. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2:26alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women / P. Muti, H.L. Bradlow, A. Micheli [et al.] // Epidemiology. - 2000. - Vol. 11 (6). - P. 635-40.
17. Inhibition of cellular enzymes by equine catechol estrogens in human breast cancer cells: specificity for glutathione S-transferase P1-1 / J. Yao, M. Chang, Y. Li [et al.] // Chem. Res. Toxicol. - 2002. - Vol. 15 (7). - P. 935-42.
18. Growth suppression and induction of heat-shock protein-70 by 9-cis beta-carotene in cervical dysplasia-derived cells / T. Toba, Y. Shidoji, J. Fujii [et al.] // Life Sci. - 1997. - Vol. 61 (8). - P. 839-45.
19. Guillemette C. Metabolic inactivation of estrogens in breast tissue by UDP-glucuronosyltransferase enzymes: an overview / C. Guillemette, A. Belanger, J. Lepine // Breast cancer Res. - 2004. - Vol. 6(6). - P. 246-54.
20. Lou H. Relation between selenium and cancer of uterine cervix / H. Lou, R. Wu, Y. Fu // Zhonghua Zhong Liu Za Zhi. - 1995. - Vol. 17 (2). - P. 112-4.
21. Moodley M. The role of steroid contraceptive hormones in the pathogenesis of invasive cervical cancer: a review / M. Moodley, J. Moodley, R. Chety, C.S. Herington // Int. J. Gynecol. Cancer. - 2003. - Vol. 13 (2). - P. 103-10.
22. Relative imbalances in estrogen metabolism and conjugation in breast tissue of women with carcinoma: potential biomarkers of susceptibility to cancer / E.G. Rogan, A.F. Badawi, P.D. Devanesan [et al.] // Carcinogenesis. - 2003. - Vol. 24 (4). - P. 697-702.
23. Serum carotenoids and vitamins and risk of cervical dysplasia from a case-control study in Japan / C. Nagata, H.

- Shimizu, H. Yoshikawa [et al.] // *Cancer*. - 1999. - Vol. 81 (7). - P. 1234-7.
24. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma / H. Utsunomiya, K. Ito, T. Suzuki [et al.] // *Clin. Cancer Res.* - 2004. - Sep. 1, 10 (17). - P. 5850-6.
25. The major metabolite of equilin, 4-hydroxyequilin, autoxidizes an o-quinone which isomerizes to the potent cytotoxic 4-hydroxyequilenin-o-quinone / F. Zhang, Y. Chen, E. Pisha [et al.] // *Chem. Res. Toxicol.* - 1999. - Vol. 12 (2). - P. 204-213.
26. von Knebel Doeberitz M. Interactions between steroid hormones and viral oncogenes in the pathogenesis of cervical cancer / M. von Knebel Doeberitz, D. Spitkovsky, R. Ridder / *Verh. Dtsch. Ges. Pathol.* - 1997. - Vol. 81. - P. 233-9.
27. Zhu B. T. Catechol-O-Methyltransferase (COMT)-mediated methylation metabolism of endogenous bioactive catechols and modulation by endobiotics and xenobiotics: importance in pathophysiology and pathogenesis / B.T. Zhu // *Curr. Drug Metab.* - 2002. - Vol. 3 (3). - P. 321-49.

Масиброда Н.Г., Тарасюк Е.К., Сторожук М. С.

МЕТАБОЛИЗМ ЭСТРОГЕНОВ. ФАКТОРЫ, ПРИВОДЯЩИЕ К НАРУШЕНИЮ ОБМЕНА ЭСТРОГЕНОВ

Резюме. Стероидные гормоны представляют собой липофильные (т.е. растворимые в жирах) соединения молекул, которые выводятся из организма в водорастворимом состоянии. Процесс преобразования (детоксикации) гормонов проходит в два этапа. На первом этапе эстрогены подвергаются трансформации с помощью ферментов группы цитохрома P450, что приводит к образованию промежуточных продуктов (2-гидроксид, 16-гидроксид, 4-гидроксид эстрогенов). Наиболее благоприятным путем разрушения женских половых гормонов в период до менопаузы есть путь, который приводит к образованию 2-гидроксид эстрогенов, так как они не осуществляют пролиферативного действия на клетки. Доминирование 16-гидроксид эстрогена над 2-гидроксид эстрогенами является фактором высокого риска развития рака матки и молочной железы. Оксидантный стресс способствует образованию более активных и агрессивных метаболитов эстрогенов. Метилирование и сульфатация также используется для детоксикации эстрогенов. Серьезные нарушения в обмене половых гормонов вызывают наличие и сочетание следующих факторов: полиморфизм генов, стрессы, дефицит витаминно-минеральных компонентов и белка, курение, гиподинамия, ожирение, пестициды, прием гормональных контрацептивов или женских половых гормонов с лечебной целью.

Ключевые слова: эстрогены, детоксикация, факторы.

Masibroda N.G., Tarasjuk O.K., Storozhuk M.S.

THE METABOLISM OF ESTROGENS. FACTORS THAT VIOLATE METABOLISM OF ESTROGENS

Summary. Steroid hormones are lipophilic (ie fat-soluble) compound of molecules that are removed from the body in the water-soluble state. There are two stages in a process of transformation (detoxification) hormones. At the first stage estrogens are transformed by enzymes of cytochrome P450, which leads to the formation of intermediate products (2-hydroxy, 16-hydroxy, 4-hydroxy estrogens). The most favorable way of the destruction of female sex hormones during menopause is that, which leads to the formation of 2-hydroxy estrogens, as they do not give proliferative effect to cells. The dominance of 16-hydroxy estrogen over a 2-hydroxy estrogen is a high-risk factor of uterine cancer and breast cancer. Oxidative stress contributes to the formation of more active and aggressive estrogen metabolites. Methylation and sulphation also are used for detoxification of estrogen. Existence and combination of following factors causes serious disturbances in the metabolism of sex hormones: gene polymorphism, stress, vitamin deficiency, mineral and protein components, smoking, physical inactivity, obesity, pesticides, taking hormonal contraceptives or female hormones for therapeutic purposes

Key words: estrogen, detoxification, factors.

Рецензент - д.мед.н., проф. Чайка Г.В.

Статья найдшла до редакції 15.12.2016 р.

Масиброда Наталя Григорівна - к.мед.н., доц. кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; natalimasibroda@ukr.net
Тарасюк Олена Константинівна - к.мед.н., асистент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; belka-vinnitsa@mail.ru
Сторожук Марина Сергіївна - к.мед.н., асистент кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; doc.mar@mail.ru