

ЭСТРОГЕНЫ И ИХ МЕТАБОЛИТЫ

Коды исследований: **GH18, GH31**

CHROMOLAB



Уважаемые читатели!

Перед Вами методическое пособие, в котором понятным языком рассказано о секретах работы с нашими исследованиями.

В чем же отличие этого издания от других?

Самое главное — простота изложения. Сложный материал об исследованиях подан доступно, так, что складывается впечатление, будто общаешься со своим близким другом, сидя за чашечкой чая.

Мы постарались, насколько это было возможно, избавить Вас от сложных формул и английских терминов.

Воспринимайте это пособие как начало большого пути. Нашим главным желанием было вселить в Вас энтузиазм, заразить новыми интереснейшими подходами к клинико-лабораторной диагностике и, конечно же, показать во всем великолепии, что есть такие исследования лаборатории Chromolab, как их можно интерпретировать и применять.

Надеюсь, мы достигли этой непростой цели, благодаря самоотверженным усилиям команды единомышленников.

Мне приятно и легко работать с такой сильной командой. Надеюсь, что читатель также будет доволен плодами нашего скромного труда.

С благодарностью, Глаговский Павел

P.S. Возможно, после прочтения этого пособия у вас появятся новые вопросы, а, быть может, даже замечания или предложения по ее содержанию. Мы будем крайне признательны, если вы перешлете их нам. Заранее вам благодарны!

Оглавление

Список сокращений и специальных терминов.....	стр. 6
Общие сведения.....	стр. 7
Исследование назначают	стр. 8
Подготовка пациента и материал для исследования	стр. 9
Метаболизм эстрогенов.....	стр. 13
Схема детоксикации эстрогенов	стр.14
I Фаза детоксикации.....	стр.15
II Фаза детоксикации.....	стр. 18
Коэффициент гидроксиэстрогенов.....	стр. 19
Коэффициент метилирования.....	стр.20
Другие исследования	стр. 21
Основные направления коррекции нарушений метаболизма эстрогенов.....	стр. 25
Список литературы	стр. 27

Список сокращений и специальных терминов

E1 - эстрон

E2 - эстрадиол

E3 – эстриол

2-OH-E1 - 2-гидроксиэстрон

2-OH-E2 - 2-гидроксиэстрадиол

4-OH-E1 - 4-гидроксиэстрон

16-OH-E1 - 16-гидроксиэстрон

2-OMe-E1 - 2-метоксиэстрон

4-OMe-E1 - 4-метоксиэстрон

2/16 - коэффициент гидроксиэстрогенов

2-OMe-E1/2-OH-E1 - коэффициент метилирования

Общие сведения

Гормоны проявляют биологическую активность в малых дозах. После выполнения регуляторной функции молекулы эстрогенов должны быть обезврежены и выведены из организма. Если процессы детоксикации осуществляются неэффективно, то при метаболизме образуется повышенное количество соединений, обладающих канцерогенным действием.

Эстрогены

- E1** Наименьшая активность, преобладает в постменопаузе
- E2** Наибольшая активность, основной эстроген
- E3** Промежуточная активность, активно вырабатывается плацентой

I Фаза детоксикации: гидроксилирование, ферменты системы цитохрома P-450

- 2-OH-E1** Протективное, антипролиферативное действие, антиэстроген. Слабая активность
- 2-OH-E2** Протективное, антипролиферативное действие, антиэстроген. Слабая активность
- 4-OH-E1** Генотоксическое действие, вызывает повреждения ДНК, канцероген. Агонист эстрогена, умеренная активность
- 16-OH-E1** Стимулирует пролиферативную активность тканей, канцероген. Агонист эстрогена, высокая активность

II Фаза детоксикации: метилирование, фермент катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ)

- 2-OMe-E1** Неканцерогенный, неактивный метаболит
- 4-OMe-E1** Неканцерогенный, неактивный метаболит

Коэффициенты

- 2/16 (2-OHE1+2OHE2)/16 α -OH-E1** Снижение коэффициента 2/16 ассоциировано с повышением риска эстроген-чувствительных опухолей
- 2-OMeE1/2-OHE1** Снижение коэффициента отражает низкую эффективность метилирования

Исследование назначают

- При выявлении наследственного риска развития рака молочных желез, яичников и других эстроген-чувствительных опухолей у женщин;
- На фоне терапии онкологических заболеваний для контроля рецидива;
- Женщинам после 40 лет в дополнение к рутинным методам скрининга рака молочной железы;
- После наступления менопаузы перед назначением гормональной заместительной терапии;
- Контроль менопаузальной заместительной терапии;
- Женщинам репродуктивного возраста перед назначением комбинированных оральных контрацептивов и с целью контроля их применения;
- При синдроме поликистозных яичников, эндометриозе, миоме матки;
- В рамках комплексного обследования у мужчин при диагностике эстроген-чувствительных опухолей (рака предстательной железы, яичек, колоректального рака).

Химиотерапевтические препараты, взаимодействующие с эстрогенами или рецепторами эстрогенов, могут изменять метаболизм эстрогенов! Для контроля лечения повторное тестирование рекомендуется проводить регулярно раз в 3-6 месяцев до нормализации показателей. В дальнейшем – 1-2 раза в год в зависимости от риска развития рецидива.

Подготовка пациента и материал для исследования

В зависимости от цели исследования определение показателей метаболизма эстрогенов проводится в суточной или разовой моче.

Что важно помнить?

1

Экскреция стероидных гормонов меняется на протяжении суток, поэтому концентрация эстрогенов в разовой порции мочи может иметь случайный характер. Сбор мочи, выделенной на протяжении суток, устраняет влияние циркадных колебаний и повышает информативность исследования.

2

Метаболиты эстрогенов имеют более равномерный ритм экскреции, поэтому исследование в утренней порции мочи может быть выполнено в рамках предварительной диагностики, а также в ситуации, когда сбор суточной мочи выполнить невозможно.

GH31

Эстрогены и их метаболиты: эстрадиол, эстрон, эстриол, 16 α -ОНЕ1, 2-ОНЕ2, 2-ОНЕ1, 2-ОМеЕ1, 4-ОМеЕ1, 4-ОНЕ1 и расчет соотношений; прегнандиол - метаболит прогестерона (10 показателей)

Биологический материал: Суточная моча

Информативность: Высокая

Применение: Углубленное обследование, комплексная оценка метаболизма эстрогенов

Подготовка к исследованию:

Общие рекомендации: накануне исключить физическое и эмоциональное перенапряжение, авиаперелеты, посещение бани и сауны; не курить в течение всего периода сбора мочи.

Особые условия:

Женщинам рекомендовано проводить исследование в лютеиновую фазу менструального цикла (19-23 день).

Контейнеры для сбора мочи:

Внимание! Точность результатов исследования зависит от объема мочи. Настоятельно рекомендуем приобрести в аптеках или на маркет-плейсах специальные контейнеры для сбора суточной мочи с измерительной шкалой для определения объема.

Набор контейнеров:

- Емкость для промежуточного сбора мочи (чистая сухая емкость)
- Контейнер для хранения мочи (чистый сухой контейнер объемом 3-5 литров);
- Транспортный пластиковый стерильный контейнер с крышкой



GH31

Эстрогены и их метаболиты: эстрадиол, эстрон, эстриол, 16α-OHE1, 2-OHE2, 2-OHE1, 2-OMeE1, 4-OMeE1, 4-OHE1 и расчет соотношений; прегнандиол - метаболит прогестерона (10 показателей)

Сбор суточной мочи:

Утром после пробуждения опорожнить мочевой пузырь в унитаз.

Все последующие порции мочи на протяжении суток (в том числе перед дефекацией) необходимо собирать в промежуточную емкость, а затем переливать в емкость для хранения. Последнюю порцию мочи собирают утром следующего дня.

- Записать дату и время начала сбора мочи на отрывном бланке. Плотнo закрыть контейнер для хранения мочи крышкой, перемешать и поставить в холодильник. Не замораживать!
- После завершения сбора мочи необходимо точно измерить объем собранной мочи и записать диурез на отрывной бланк.
- По окончании сбора тщательно перемешать всю собранную мочу: контейнер плотно закрыть, встряхнуть и 2-3 раза перевернуть «на крышку». Отлить 30-40 мл в транспортный контейнер для передачи в лабораторию.

Хранение образцов мочи:

- При температуре +2...+8°C
- Передать в лабораторию как можно скорее после завершения сбора

GH18

Метаболиты эстрогенов, расчет соотношения (оценка риска развития онкопатологии)

Биологический материал: Средняя порция утренней мочи

Информативность: Менее высокая в связи с вариабельностью по времени сбора

Применение: Скрининговое обследование, предварительная диагностика

Подготовка к исследованию:

Общие рекомендации: накануне исключить физическое и эмоциональное перенапряжение, авиаперелеты, посещение бани и сауны.

Особые условия:

- Женщинам рекомендовано проводить исследование в лютеиновую фазу менструального цикла (19-23 день);
- За сутки накануне сбора мочи ограничить употребление жидкости до 800 мл.

Контейнеры для сбора мочи:

Сбор утренней мочи производится непосредственно в транспортный пластиковый стерильный контейнер с крышкой, который можно приобрести в аптеках, на маркет-плейсах или бесплатно получить в медицинском офисе



Сбор средней порции утренней мочи:

После пробуждения провести тщательный туалет наружных половых органов и области заднего прохода, промыв их под душем с мылом.

При первом мочеиспускании небольшое количество мочи (первые 1-2 секунды мочеиспускания) выпустить в унитаз, затем, не прерывая мочеиспускания, подставить контейнер для сбора мочи.

Собрать около 30-40 мл (1/2 - 2/3 контейнера) средней порции утренней мочи.

Хранение образцов мочи:

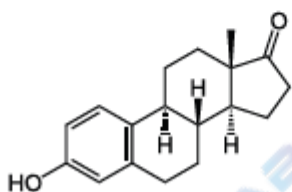
- При температуре +2...+8°C
- Передать в лабораторию как можно скорее после завершения сбора

Коэффициент 2/16 остается стабильным на протяжении менструального цикла, однако при сравнении показателей в динамике рекомендуется проводить тест в один и тот же день цикла.

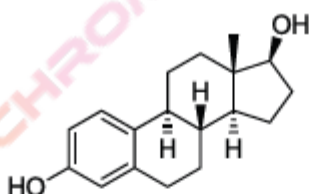
Метаболизм эстрогенов

Эстрогены – стероидные гормоны, обладающие анаболической активностью и обеспечивающие нормальное функционирование женской репродуктивной системы. У мужчин эстрогены участвуют в тонкой регуляции функции простаты и яичек.

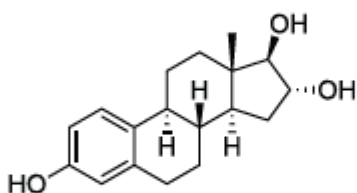
Эстрогены представлены тремя формами: эстроном (E1), эстрадиолом (E2) и эстриолом (E3), которые обладают разной физиологической активностью (E2>E3>E1).



Эстрон (E1) – проявляет наименьшую биологическую активность среди эстрогенов. Преобладает в постменопаузальном периоде, так как образуется из андростендиона надпочечников. Уменьшает климактерические расстройства, влияет на тонус и эластичность уrogenитальных структур.



Эстрадиол (E2) – самый активный из эстрогенов, оказывает мощное феминизирующее влияние, стимулирует развитие влагалища, матки, маточных труб, стромы и протоков молочных желез, формирование вторичных половых признаков по женскому типу, в том числе характерное распределение жировой ткани.



Эстриол (E3) – гормон беременности, активно синтезируется плацентой с 25-ой недели. Уровень эстриола отражает состояние фетоплацентарного комплекса.

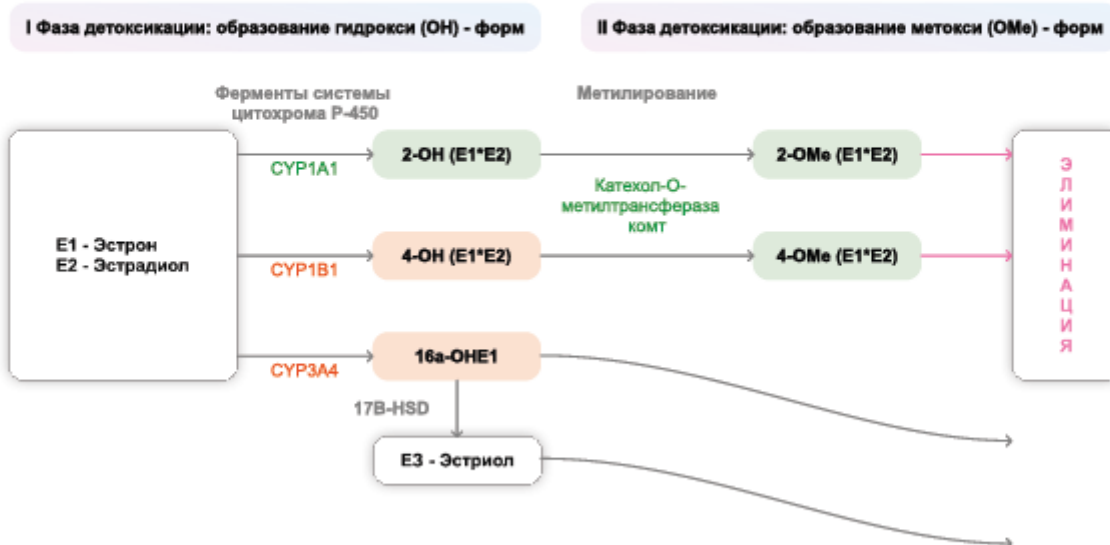
Стероидные гормоны – липофильные соединения, поэтому их элиминация из организма возможна только после перевода в водорастворимые формы. Детоксикация эстрогенов осуществляется преимущественно в печени при участии ряда ферментов I и II фаз детоксикации.

В I фазе детоксикации эстрадиол (E2) и эстрон (E1) под действием ферментов группы цитохрома – P450 подвергаются трансформации с образованием промежуточных гидроксиэстрогенов. В зависимости от того, какой из цитохромов – 1A1, 3A4 или 1B1 – воздействует на субстрат, будут образовываться, соответственно, 2-ОН-, 16-ОН- или 4-ОН-эстрогены.

В II фазе детоксикации 2-ОН- и 4-ОН-эстрогены подвергаются метилированию с участием фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ, COMT) и трансформируются в стабильные, биологически неактивные 2- и 4-метоксиэстрогены (2-ОМе-Е и 4-ОМе-Е). Эффективное метилирование способствует быстрой элиминации потенциально опасных гидроксиэстрогенов.

16-гидроксиэстрогены не подвергаются метаболическим превращениям во II фазе детоксикации и непосредственно включаются в общий пул активных эстрогенов.

Схема детоксикации эстрогенов:



I ФАЗА ДЕТОКСИКАЦИИ

2-OH-E1 – 2-ГИДРОКСИЭСТРОН

2-OH-E2 – 2-ГИДРОКСИЭСТРАДИОЛ

2-гидроксиэстрогены обладают невысоким уровнем пролиферативного влияния на клетки эндометрия и молочной железы, примерно 50% активности эстрадиола, поэтому трансформация эстрогенов по ферментативному пути CYP1A1 наиболее предпочтительна для женщин во все периоды жизни. 2-гидроксиэстрон (2-OH-E1) и 2-гидроксиэстрадиол (2-OH-E2) действуют как антагонисты эстрогена (антиэстрогены), ингибируют митотическую активность клеток и препятствуют развитию неоплазии.

Информация для интерпретации:

Уровень 2-OH-E1 и 2-OH-E2

Высокий ↑



Высокий уровень 2-гидроксиэстрогенов, как правило, считается полезным и свидетельствует о высокой активности ферментов цитохрома на 2-OH пути. Тем не менее, следует провести комплексную оценку всех метаболитов:

- Высокий уровень (↑) 2-OH-E в сочетании с низким (↓) 2-OMe-E1 может указывать на неудовлетворительное метилирование;
- Высокий уровень (↑) 2-OH-E в сочетании с высоким (↑) 16-OH-E1 свидетельствует о высокой общей нагрузке эндогенными и/или экзогенными эстрогенами

Низкий ↓



Низкий уровень 2-гидроксиэстрогенов может характеризовать:

- Низкий уровень эстрогенов в организме;
- Общее снижение активности ферментов системы цитохрома или недостаточную активность CYP1A1;
- Снижение общей способности печени к детоксикации, в том числе вследствие функциональной перегрузки.

Нарушение образования 2-OH-E1 приводит к повышению продукции 16α-OH-E1 и снижению коэффициента 2/16

4-ОН-Е1 - 4-ГИДРОКСИЭСТРОН

4-гидроксиэстрогены - агонисты эстрогенов, обладают умеренной активностью, около 80% активности эстрадиола. Могут повреждать ДНК, вызывая необратимые мутации. Высокие уровни 4-ОН-Е1 и 4-ОН-Е2 обладают прямым генотоксическим действием, стимулируют клеточную пролиферацию и ассоциированы с развитием эстроген-зависимых новообразований.

Для 4-ОН-производных характерна низкая скорость выведения из организма и более продолжительное воздействие на эстроген-зависимые ткани, что приводит к усиленной активации эстрогеновых рецепторов.

4-ОН-эстрогены, не вошедшие в реакцию метилирования, метаболизируют по опасному пути с образованием агрессивных семихинонов и 3,4-хинонов, способных изменять структуру ДНК и нарушать процесс транскрипции. Неэффективность метилирования может быть обусловлена недостаточной активностью КОМТ, дефицитом доноров метильных групп и кофакторов, а также воспалением и высоким уровнем оксидативного стресса.

Информация для интерпретации:

Уровень 4-ОН-Е1

Высокий ↑



4-ОН-Е1

Повышен риск канцерогенеза

- Чрезмерная активность ферментов цитохрома на 4-ОН пути (CYP1B1)
- Повышена активность образования генотоксических семихинонов и 3,4-хинонов;
- В сочетании с низким (↓) 4-ОМе-Е1 может указывать на неудовлетворительное метилирование (см. маркеры фазы II)

Низкий ↓



4-ОН-Е1

Не имеет клинического значения

Установлена связь повышенного образования 4-ОН-эстрогенов с раком молочной железы, раком тела матки, яичников, поджелудочной железы, саркоматозными опухолями матки, злокачественной меланомой, гепатоцеллюлярным раком, карциноидными опухолями, немелкоклеточным раком легкого, злокачественной мезотелиомой, раком почки, раком предстательной железы, астроцитомой, миеломной болезнью. Предполагается, что 4-гидроксиэстрогены могут быть предвестниками развития рака молочной железы.

16 α -ОН-E1 - 16-ГИДРОКСИЭСТРОН

16 α -гидроксиэстрон – мощный агонист эстрогенов, активность которого в 8 раз (!) выше активности эстрадиола. При высокой скорости образования может вызвать состояние гиперэстрогемии на фоне нормального уровня эстрадиола. Обладает высокой митогенностью - стимулирует пролиферативную активность чувствительных клеток.

16 α -ОН-E1 не подвергается метаболическим превращениям во II фазе детоксикации. В связи с этим важно не допустить образования избыточного количества 16-гидроксиэстрогенов в I фазе детоксикации путем модуляции активности цитохромов.

Информация для интерпретации:

Уровень 16 α -ОН-E1

Высокий \uparrow



16 α -ОН-E1

Повышен риск канцерогенеза

Чрезмерная активность ферментов цитохрома 16-ОН пути (CYP3A4)

Низкий \downarrow



16 α -ОН-E1

Чрезмерное снижение 16 α -ОН-E1 способствует нарушению образования костной ткани и повышению оксидативного стресса

II ФАЗА ДЕТОКСИКАЦИИ

2-ОМе-Е1 – 2-МЕТОКСИЭСТРОН

4-ОМе-Е1 – 4-МЕТОКСИЭСТРОН

В процессе метилирования гидроксиэстрогены (2-ОН и 4-ОН) превращаются в стабильные, биологически неактивные 2- и 4-метоксиэстрогены (2-ОМеЕ и 4-ОМеЕ). Неудовлетворительное метилирование способствует накоплению реактивных гидроксиэстрогенов, трансформации 4-ОН-Е в генотоксические семихиноны и 3,4-хиноны, образованию депуринирующих ДНК-аддуктов.

Информация для интерпретации:



Уровень 2-ОМе-Е1

Высокий ↑

Свидетельствует об эффективном метилировании

Низкий ↓

- В сочетании с высокими (↑) 2-ОН-Е1 и (↑) 4-ОН-Е1 указывает на неудовлетворительное метилирование
- В сочетании со сниженным коэффициентом (↓) 2/16 может свидетельствовать о дисбалансе ферментов системы цитохрома I фазы детоксикации
- На фоне общего снижения метаболитов эстрогенов (↓) может быть признаком дефицита эстрогенов
- При беременности может быть ассоциирован с преэклампсией

Уровень 4-ОМе-Е1

Высокий ↑

Свидетельствует об эффективном метилировании

Низкий ↓

Неэффективное метилирование

- В сочетании с (↑) 4-ОН-Е1 свидетельствует о неэффективном метилировании;
- Повышена активность образования генотоксических семихинонов и 3,4-хинонов.

КОЭФФИЦИЕНТ ГИДРОКСИЭСТРОГЕНОВ 2/16

$(2\text{-OH-E1}+2\text{OH-E2})/16\alpha\text{-OH-E1}$ – коэффициент 2/16, отражает соотношение эстрогеновых метаболитов-антагонистов к метаболитам-агонистам. Это адекватный универсальный биологический маркер и надежный диагностический критерий для оценки риска и прогноза развития эстроген-зависимых опухолей.

Для поддержания нормального гормонального баланса у женщин важно, чтобы концентрация 2-гидроксиэстрогенов превышала концентрацию $16\alpha\text{-OH-E1}$, как минимум, в 2 раза.

Высокий ↑

- Снижение риска развития эстроген-зависимых опухолей
- Чрезмерное снижение $16\alpha\text{-OH-E1}$ способствует нарушению образования костной ткани и повышению оксидативного стресса

Низкий ↓

Значение коэффициента < 2.0 ассоциировано с повышением риска развития синдрома поликистозных яичников (СПКЯ), фиброзно-кистозной болезни, эндометриоза (аденомиоза), дисплазии и рака шейки матки, колоректального рака, а также онкопатологии предстательной железы.

КОЭФФИЦИЕНТ МЕТИЛИРОВАНИЯ

$2\text{-OMe-E1}/2\text{-OH-E1}$ – коэффициент метилирования. Отражает активность II фазы детоксикации относительно I фазы. Понижение коэффициента связывают либо с высокой скоростью гидроксилирования, либо с замедленной скоростью метилирования. Понижение коэффициента метилирования ассоциировано с повышенным риском развития неоплазий.

Высокий ↑

- Высокая активность фермента катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ)
- Адекватное метилирование

Низкий ↓

- Дисбаланс в метаболизме эстрогенов;
- Дефицит или низкая активность КОМТ;
- Недостаточный уровень доноров метильных групп (белков, аминокислот), витаминов и других кофакторов.

Другие исследования

В зависимости от выявленных нарушений метаболизма эстрогенов показаны диагностические исследования:

I. При получении результатов, свидетельствующих об избытке или недостаточности эстрогенов (как эндогенных, так и экзогенных) в организме целесообразно оценить показатели стероидогенеза:

- **GH25 Стероидный профиль (18 показателей) в крови:** 17-ОН-pregненолон, тестостерон, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-SO₄), андростендион, кортизол, кортизон, 11-дезоксикортикостерон (21-гидроксипрогестерон, 11-дезоксикортикостерон), кортикостерон, альдостерон, эстрадиол, эстрон, эстриол, прогестерон, 17-гидроксипрогестерон, дигидротестостерон.

II. При низком уровне гидроксиэстрогенов, особенно 2-ОН-E1 и 2-ОН-E2, целесообразно провести исследования, направленные на выявление факторов, снижающих активность ферментов системы цитохрома:

Генетические исследования полиморфизмов в генах системы цитохрома, влияющие на функциональную активность ферментов:

- **MG453 Детоксикация метаболитов эстрогенов:** CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2C19, SULT1A1, COMT, GSTP1.
- **MG462 Детоксикация метаболитов эстрогенов (расширенный)** CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4, COMT, NQO1, SULT1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, UGT1A1

Снижение функциональной активности ферментов системы цитохрома P-450 может быть обусловлено состоянием железодефицита:

- **Nutri09 Чекап железодефицитной анемии:** Клинический анализ крови с лейкоцитарной формулой (5DIFF), СОЭ, Ферритин, Цинк (Zn), Альбумин, Гомоцистеин, Мочевина, Общий белок, Железо (свободное, белковосвязанное, сывороточное), Витамин B9 (фолиевая кислота), Трансферрин, Медь (Cu), Витамин B12 (цианкобаламин);
- **B116 Гепсидин-25**

Нарушение функции печени также может вызвать снижение активности процессов I и II фаз детоксикации:

- **Ir23 Обследование печени, базовый:** АСТ, АЛТ, билирубин общий, билирубин прямой, гамма-ГТ, фосфатаза щелочная
- **MV03 Детоксикационная система печени:** Fe, Mg, Mo, Zn; Витамины А, С, В1, В3, В5, В6, В9, В12.
- **Ir175 ХМС-тест. Метаболомика печени (оптимум):** Аминокислоты в плазме крови (аргинин (Arg), валин (Val), лейцин(Leu), метионин (Met), фенилаланин (Phe), аланин (Ala), аспарагиновая кислота (Asp), глицин (Gly), глутаминовая кислота (Glu), пролин (Pro), тирозин (Tyr), орнитин (Orn), цитруллин (Cit)), АСТ, АЛТ, альбумин, билирубин общий, холестерин общий, альфа-2-макроглобулин, билирубин не прямой, билирубин прямой, С-Реактивный белок, Гамма-ГТ, Общий белок, холинэстераза, фосфатаза щелочная.

III. При высоком уровне гидроксиэстрогенов (2-ОН-Е1, 2-ОН-Е2, 4-ОН-Е1) и/или низком уровне метоксиэстрогенов 2-ОМе-Е1 и 4-ОМе-Е1, целесообразно провести исследования, направленные на выявление факторов, снижающих активность метилирования.

К нарушению общего статуса метилирования может привести генетическая мутация ферментов, дефицит ключевых аминокислот, недостаток витаминов и минеральных кофакторов, воздействие окислительных стрессоров.

Генетические исследования полиморфизмов в генах COMT, определяющие функциональную активность фермента катехол-О-метилтрансферазы:

- **MG453 Детоксикация метаболитов эстрогенов:** CYP1A1, CYP1B1, CYP2A6, CYP2C19, SULT1A1, COMT, GSTP1.
- **MG462 Детоксикация метаболитов эстрогенов (расширенный)** CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP3A4, COMT, NQO1, SULT1A1, GSTM1, GSTT1, GSTP1, UGT1A1

Генетические исследования полиморфизмов в генах фолатного цикла:

- **MG397 Генетические дефекты ферментов фолатного цикла** (MTHFR, MTR, MTRR-4 точки)
- **MG482 Генетическая предрасположенность к нарушению фолатного цикла** (MTHFR, MTR, MTRR, SLC19A1)

Цикл метилирования включает взаимодействие между метаболизмом фолиевой кислоты, метаболизмом метионина и транссульфированием гомоцистеина:

- **G24 Гомоцистеин**
- **N23 Аминокислоты в плазме крови (13 показателей):** аргинин (Arg), валин (Val), лейцин (Leu), метионин (Met), фенилаланин (Phe), аланин (Ala), аспарагиновая кислота (Asp), глицин (Gly), глутаминовая кислота (Glu), пролин (Pro), тирозин (Tyr), орнитин (Orn), цитруллин (Cit)
- **V05.1 Витамины группы В:** В1 (тиамин-пирофосфат), В2 (ФАД), В3 (ниацин), В5 (пантотеновая кислота), В6 (пиридоксаль-5-фосфат), В7 (биотин), В9 (фолиевая кислота), В12 (кобаламин) в крови
- **M78 Эссенциальные и токсичные микроэлементы в сыворотке крови (23 показателя):** Al, Ba, Be, V, Fe, I, Co, Mg, Mn, Cu, Mo, As, Ni, Sn, Pd, Pt, Hg, Se, Sb, Tl, Ti, Cr, Zn - экспертное исследование

Исследования маркеров окислительного стресса для оценки системного влияния на метаболизм эстрогенов:

- **MOS-14 Оксидативный стресс (7 показателей):** Витамин А (ретинол), коэнзим Q10 общий (убихинон), бета-каротин (транс-форма), витамин Е (альфа-токоферол), глутатион свободный (восстановленный, GSH), малоновый диальдегид (стабильный конечный продукт ПОЛ), витамин С (аскорбиновая кислота).

IV. В зависимости от анамнеза жизни и заболевания пациента, результатов осмотра, других лабораторных и инструментальных данных, перечень исследований может быть дополнен с целью диагностики коморбидных состояний, поддерживающих нарушения метаболизма эстрогенов:



Хронические воспалительные процессы



Остеопороз



Нарушения функции щитовидной железы



Метаболический синдром, ожирение



Инсулинорезистентность и сахарный диабет



Нарушения микробиоценоза кишечника



Основные направления коррекции нарушений метаболизма эстрогенов

I. На фоне приема комбинированных оральных контрацептивов и проведения менопаузальной заместительной терапии оценить адекватность дозы и схемы назначенных препаратов. В частности, недостаточность метилирования и повышение уровня генотоксического 4-ОН-эстрогена может быть обусловлено поступлением экзогенных эстрогенов, метаболизирующих по 2-ОН-пути.

II. Стимулирование предпочтительного 2-гидрокси-пути детоксикации женских половых гормонов.

- Отказ от курения или снижение количества выкуриваемых сигарет вдвое.
- Увеличение потребления сырых крестоцветных овощей: капусты, брюссельской капусты, брокколи, кресс-салата, цветной капусты.
- Достаточное потребление жирных кислот класса омега-3.
- Применение активаторов цитохрома CYP1A1:

Индол-3-карбинол (ИЗС) – биологически-активное вещество, получаемое из крестоцветных овощей.

Соевые изофлавоны стимулируют 2-гидроксилирование эстрогенов и индуцируют синтез белка, связывающего половые гормоны.

III. Ингибирование нежелательных 16-гидрокси- и 4-гидрокси-путей метаболизма женских половых гормонов.

- Применение ингибиторов цитохрома CYP3A4:

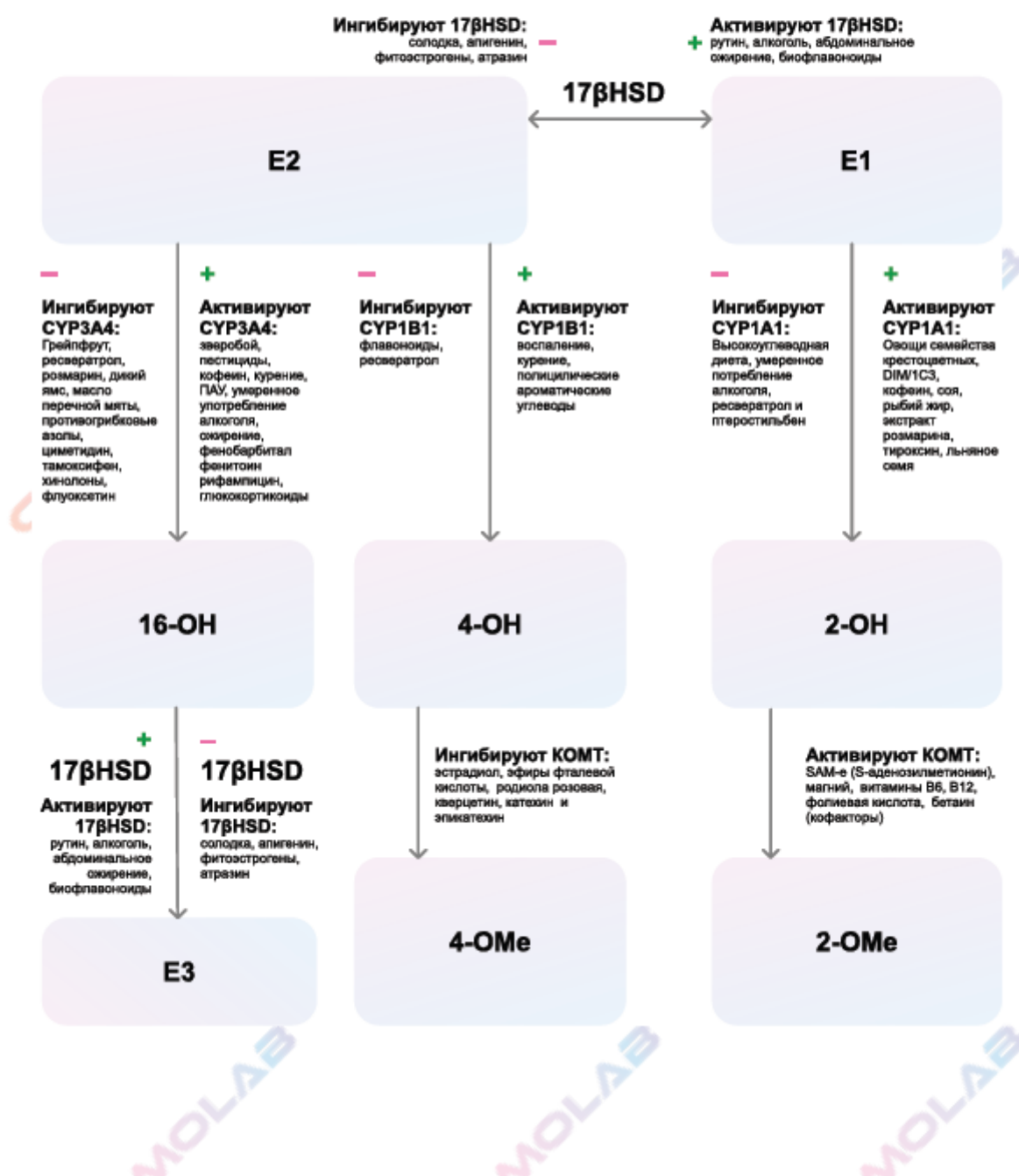
Нарингенин (флавоноид грейпфрутов) и **Ресвератрол** (фитоалексин красного винограда) не только снижают активность цитохрома CYP3A4, но и влияют на передачу сигналов на альфа-рецептор эстрогенов. Другими натуральными ингибиторами активности этого фермента могут быть корень солодки, чеснок и зверобой.

- Применение ингибиторов цитохрома CYP1B1:

Пуэрарин и другие изофлавоны, обнаруженные в растении пуэрарии дольчатой (кудзу, *Pueraria lobata*), ингибируют активность цитохромов, участвующих в образовании 4-гидроксиэстрогенов. Пуэрарин стимулирует активность цитохрома 1A1, что вызывает увеличение продукции 2-гидроксиэстрогенов.

IV. Поддержание ферментов второй фазы детоксикации

- Повышение эффективности метилирования: важно обеспечить потребление достаточного количества белков в рационе питания.
- Витамины и микроэлементы: Фолиевая кислота, Витамин В6, Витамин В2, Витамин В12; Магний, Молибден, Железо, Йод и другие.



Список литературы

1. C.D.C. Cancer Prevention and Control. www.cdc.gov/cancer/dccp/data/women.htm. Accessed July 16, 2009.
2. Paola Muti, Kim Westerlind, Tiejian Wu, et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study in the United States. *Cancer Causes and Control*. Dec 2002; 13(10):1573-7225.
3. Barba M, Yang L, Schönmeyer HJ, et al. Urinary estrogen metabolites and prostate cancer: a case-control study and metaanalysis. *J Exp Clin Cancer Res*. Oct 8 2009; 28:135.
4. Yoo HJ, Sepkovic DW, Bradlow HL, Yu GP, Sirilian HV, Schantz SP. Estrogen metabolism as a risk factor for head and neck cancer. *Otolaryngol Head Neck Surg*. Mar 2001;124(3):241-247.
5. Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol*. Aug 4 2009.
6. Lopez LM, Kaptein AA, Helmerhorst FM. Oral contraceptives containing drospirenone for premenstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):CD006586.
7. Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair. *Arch Gynecol Obstet*. Jul 31 2009.
8. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. Aug 2008;22(4):571-588.
9. Veerapaneni P, Kirma N, Nair HB, Hammes LS, Hall KL, Tekmal RR. Elevated aromatase expression correlates with cervical carcinoma progression. *Gynecol Oncol*. Sep 2009;114(3):496-500.
10. Bernstein L, Zimarina T, Imyaninov E, et al. Hormonal imbalance in two types of endometrial cancer and genetic polymorphism of steroidogenic enzymes. *Maturitas*. Jul 20 2006;54(4):352-355.
11. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mod Pathol*. Mar 2000;13(3):295-308.
12. Hopkinson ZE, Sattar N, Fleming R, Greer IA. Polycystic ovarian syndrome: the metabolic syndrome comes to gynaecology. *Bmj*. Aug 1 1998;317(7154):329-332.
13. Stenchever MA. *Comprehensive Gynecology*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2001.
14. Ferreira AM, Westers H, Albergaria A, Seruca R, Hofstra RM. Estrogens, MSI and Lynch syndrome-associated tumors. *Biochim Biophys Acta*. Jun 25 2009.
15. Iqbal J, Zaidi M. Understanding estrogen action during menopause. *Endocrinology*. Aug 2009;150(8):3443-3445.
16. Cribb AE, Knight MJ, Dryer D, et al. Role of polymorphic human cytochrome P450 enzymes in estrone oxidation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. Mar 2006;15(3):551-558.
17. Lord RS, Bongiovanni B, Bralley JA. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Altern Med Rev*. Apr 2002;7(2):112-129.
18. Muti P, Bradlow HL, Micheli A, et al. Estrogen metabolism and risk of breast cancer: a prospective study of the 2/16alpha-hydroxyestrone ratio in premenopausal and postmenopausal women. *Epidemiology*. 2000;11(6):635-640.
19. Lemon HM, Heidel JW, Rodriguez-Sierra JF. Increased catechol estrogen metabolism as a risk factor for non-familial breast cancer. *Cancer*. Jan 15 1992;69(2):457-465.
20. Kabat GC, O'Leary ES, Gammon MD, et al. Estrogen metabolism and breast cancer. *Epidemiology*. Jan 2006;17(1):80-88.
21. Yadav BS, Sharma SC, Patel FD, Ghoshal S, Kapoor R, Kumar R. Nonbreast second malignancies after treatment of primary breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. Apr 1 2009;73(5):1489-1492.
22. Wellejus A, Olsen A, Tjønneland A, Thomsen BL, Overvad K, Loft S. Urinary Hydroxysteroids and Breast Cancer Risk among Postmenopausal Women: A Prospective Study. Institute of Public Health, University of Copenhagen, DE, and Dept. of Clinical Epidemiology, Aalborg Hosp., Aarhus Univ. Hosp. Aalborg, DE.
23. Hamilton-Reeves JM, Rebello SA, Thomas W, Slaton JW, Kurzer MS. Soy protein isolate increases urinary estrogens and the ratio of 2/16 alpha-hydroxyestrone in men at high risk of prostate cancer. *J Nutr*. Oct 2007;137(10):2258-2263.
24. Salih S, Xu X, Veenstra TD, et al. Lower levels of urinary 2-hydroxysteroids in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. Aug 2007;92(8):3285-3291.
25. Singh A, Purohit A, Hejaz HA, Potter BV, Reed MJ. Inhibition of deoxyglucose uptake in MCF-7 breast cancer cells by 2-methoxyestrone and 2-methoxyestrone-3-O-sulfamate. *Mol Cell Endocrinol*. Feb 25 2000;160(1-2):61-66.
26. Thibodeau PA, Kachadourian R, Lemay R, Bisson M, Day BJ, Paquette B. In vitro pro- and antioxidant properties of estrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Jul 2002;81(3):227-236.
27. Spink BC, Fasco MJ, Gierthy JF, Spink DC. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate upregulates the Ah receptor and differentially alters CYP1B1 and CYP1A1 expression in MCF-7 breast cancer cells. *J Cell Biochem*. Sep 1 1998;70(3):289-296.
28. Hayes CL, Spink DC, Spink BC, Cao JQ, Walker NJ, Sutter TR. 17 beta-estradiol hydroxylation catalyzed by human cytochrome P450 1B1. *Proc Natl Acad Sci USA*. Sep 3 1996;93(18):9776-9781.
29. Yang L, Gaikwad NW, Meza J, et al. Novel biomarkers for risk of prostate cancer: results from a case-control study. *Prostate*. Jan 1 2009;69(1):41-48.
30. Castagnetta LA, Granata OM, Traina A, et al. Tissue content of hydroxysteroids in relation to survival of breast cancer patients. *Clin Cancer Res*. Oct 2002;8(10):3146-3155.
31. Rylander-Rudqvist T, Wedren S, Granath F, et al. Cytochrome P450 1B1 gene polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk. *Carcinogenesis*. Sep 2003;24(9):1533-1539.
32. Gaikwad NW, Yang L, Muti P, et al. The molecular etiology of breast cancer: evidence from biomarkers of risk. *Int J Cancer*. May 1 2008;122(9):1949-1957.
33. Tamir S, Izrael S, Vaya J. The effect of oxidative stress on ERalpha and ERbeta expression. *J Steroid Biochem Mol Biol*. Aug 2002;81(4-5):327-332.

CHROMC

CHROMC

CHROMC



CHROMOLAB

CHROMOLAB

CHROMOLAB

CHROMOLAB



OMOLAB

OMOLAB

OMOLAB