

СИНТЕТИЧЕСКИЕ И РАСТИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА С ЭСТРОГЕНОПОДОБНОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Проф. Е. Н. КАРЕВА, докт. химич. наук С. А. ФЕДОРЕЕВ,
чл.-корр. РАМН Н. Л. ШИМАНОВСКИЙ

*Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова, Москва,
Тихоокеанский институт биоорганической химии
Дальневосточного отделения РАН, Владивосток
Российская Федерация*

Описаны синтетические и растительные соединения с эстрогеноподобной активностью. Рассмотрены механизмы их действия и возможности клинического применения.

Ключевые слова: лиганды эстрогенных рецепторов, эстрогены, рак молочной железы, ралоксифен.

В настоящее время в качестве препаратов заместительной гормональной терапии у женщин менопаузального возраста широко применяются натуральные эстрогены с целью профилактики остеопороза и других симптомов менопаузы. Однако эти препараты имеют ряд противопоказаний и побочных эффектов, связанных с влиянием эстрогенов на пролиферацию гормончувствительных клеток (главным образом в молочной железе и матке) и нежелательным влиянием на свертывающую систему крови. В связи с этим продолжается поиск препаратов синтетического и растительного происхождения, которые бы имели полезные свойства эстрогенов в отношении «нерепродуктивных» тканей — костной, сердечно-сосудистой и нервной, но были лишены опасных побочных эффектов природных эстрогенов. Исходя из сегодняшнего уровня знаний о молекулярных механизмах действия эстрогенов создание таких соединений с избирательной эстрогеноподобной активностью вполне доступно [1, 2].

Сама возможность создания веществ, способных разнонаправленно влиять на проведение эстрогенного сигнала, определяется особенностью строения лиганд-связывающего домена рецептора эстрадиола, формирующего гидрофобный карман, размер которого значительно превышает объем природных эстрогенов. Это позволяет рецепторам эстрогенов (РЭ) связывать широкий спектр соединений с удивительно разнообразной структурой. Поэтому кроме классических эстрогенов РЭ связывают полициклические ароматические углеводороды, фталаты и пестициды, так называемые ксеноэстрогены [3]. Некоторые растительные компоненты — фитоэстрогены — также связываются с рецепторами и вызывают эстрогенный эффект [4]. Кроме того, гетерогенность РЭ определяет возможность селективной регуляции подтипов рецепторов эстрадиола — РЭ-альфа и -бета, которые в ряде случаев действуют разнонаправленно. Известно, что стимуляция РЭ-бета

ингибирует пролиферацию клеток рака молочной железы (РМЖ) за счет блока клеточного цикла в G2 стадии [5]. Способность агонистов РЭ-бета тормозить рост опухоли открывает новые возможности фармакологического вмешательства при лечении рака.

Химическая модификация лигандов с последующим направленным скринингом позволяет получить новые соединения с разделенными функциями, которые осуществляются за счет различных вариантов мобилизации коактиваторов и корепрессоров транскрипции к гормон-рецепторному комплексу в ткани-мишени.

Из соединений синтетического происхождения в первую очередь следует отметить ралоксифен, который показан для профилактики постменопаузального остеопороза. Клинические исследования выявили способность этого препарата предупреждать развитие РМЖ у женщин с остеопорозом в постменопаузальном периоде.

Согласно многоцентровому исследованию [6] ралоксифен в отличие от антиэстрогена тамоксифена дает меньше тромбоэмболических осложнений при использовании этих препаратов для профилактики инвазивного РМЖ. Исследование STAR (Study of Tamoxifen and Raloxifene) включило в себя 19 747 женщин постменопаузального возраста (средний возраст 59 лет), имевших повышенный риск развития РМЖ. В исследование не включались женщины с существующими онкологическими заболеваниями, риском тромбоэмболической болезни и другими серьезными хроническими заболеваниями. За время наблюдения (медиана 4 года) выявлен 331 случай инвазивного РМЖ, который практически поровну распределился в группах. Риск неинвазивного РМЖ был несколько выше в группе ралоксифена, однако различие не достигло статистической значимости. Венозная тромбоэмболия (ВТЭ) — основное осложнение, сопутствующее терапии синтетическими лигандами эстрогенных рецепторов (СЛЭР),

встречалась в группе ралоксифена достоверно реже (относительный риск (ОР) — 0,7). Заболеваемость остеопорозом, ишемической болезнью сердца и инсультом в группах не различалась. Не было различий между группами и в состоянии психического здоровья. Принимавшие тамоксифен чаще жаловались на вазомоторные симптомы, судороги в мышцах ног и проблемы с мочевым пузырем, в то время как принимавшие ралоксифен — на боли в мышцах и костях и прибавку в весе. Таким образом, исследование не показало явного преимущества одного препарата над другим, но его результаты способны помочь больным и врачам принимать решения при выборе препарата в том или ином клиническом случае.

В небольших пилотных исследованиях было замечено, что ралоксифен снижает уровни холестерина, фибриногена и гомоцистеина. В 1998 г. на основании этих данных было инициировано исследование RUTH (Raloxifene Use for The Heart, Использование ралоксифена у больных с заболеваниями сердца) [7], в ходе которого более 10 000 женщин в возрасте 55 лет и старше с коронарной болезнью сердца или ее риском принимали ежедневно либо 60 мг ралоксифена, либо плацебо. За период наблюдения (медиана 5,6 лет) не было зафиксировано различий между группами в достижении композитной конечной точки, в качестве которой рассматривались смерть от коронарной болезни сердца, нефатальный инфаркт миокарда и госпитализация по поводу острого коронарного синдрома. Однако были выявлены статистически значимые различия по другим показателям. Так, заболеваемость инвазивным РМЖ и частота переломов позвонков были гораздо ниже в группе ралоксифена — 1,5 против 2,7 на 1000 человеко-лет и 2,4 против 3,7 на 1000 человеко-лет соответственно. Напротив, заболеваемость ВТЭ и фатальным инсультом были выше в группе ралоксифена: 2,2 против 1,5 на 1000 человеко-лет и 3,9 против 2,7 на 1000 человеко-лет. При этом ралоксифен не повышал общий риск развития инсульта. Авторы исследования, которое спонсировалось фирмой-производителем «Eli Lilly», делают вывод, что к назначению ралоксифена женщинам в менопаузе необходимо подходить индивидуально, тщательно взвешивая риск и пользу препарата в каждом конкретном случае. Ралоксифен, также как тамоксифен, оказывает благотворное влияние на костную и сердечно-сосудистую системы, но в отличие от тамоксифена не вызывает гиперплазии эндометрия. К сожалению, ралоксифен приводит к увеличению приливов жара, а также повышает частоту тромбозоболоческих осложнений.

Рассмотрим влияние СЛЭР на отдельные ткани-мишени.

Ткани репродуктивного тракта. Ралоксифен, в отличие от тамоксифена, не влияет на эндометрий, следовательно, при его назначении отсутствует онкологическая настороженность в отношении слизистой матки.

Молочные железы. Ралоксифен и тамоксифен ингибируют эстроген-индуцированную стимуляцию теломеразы (обязательного компонента эстроген-зависимого канцерогенеза) не только по геномному пути (блокада транскрипции каталитической субъединицы теломеразы — hTERT), но и на уровне посттранскрипционной активации hTERT, предупреждая фосфорилирование молекулы через фосфатидилинозитол-Akt-NFκB каскад. Тем самым, СЛЭР снижают риск инвазивного РМЖ [8].

Свертывающая система крови. Ралоксифен и тамоксифен при длительном использовании увеличивают показатели свертывания крови и риск эмболизации крупных сосудов.

Липиды крови. Действие СЛЭР на липидный профиль плазмы крови в целом аналогично эстрогенам — антиатерогенное. Тем не менее существуют сведения, что снижение уровня холестерина может вызывать увеличение уровня десмостерола (предшественника холестерина), который, в свою очередь, может стать причиной развития катаракты у молодых женщин [9].

Сосуды. Действие СЛЭР на сосуды аналогично эстрадиолу: вазодилатация и ингибирование ответа на повреждение сосудистой стенки и торможение атерогенеза.

В клетках эндотелия СЛЭР активируют нитроксидсинтазу (без изменения экспрессии гена фермента, быстрый негеномный эффект). Такое действие опосредовано активацией лигандом (эстрадиол, тамоксифен, ралоксифен) плазмемембранного РЭ-альфа с последующей активацией фосфатидилинозитольного цикла и клеточных серин-треониновых киназ — Akt и ERK, которые, в свою очередь, фосфорилируют нитроксидсинтазу. Для СЛЭР четвертого поколения показана дополнительная геномная стимуляция нитроксидсинтазы.

Пролиферация ангиомиоцитов и смена под действием механического или химического стресса сократительного фенотипа на синтетический, с миграцией клеток в интиму, является ключевым патофизиологическим фактором развития атеросклероза и рестеноза после коронарной ангиопластики. Решающим моментом переключения мышечной клетки на синтетический фенотип является стимуляция ее фактором роста тромбоцитов (ТФР). Эстрадиол и ралоксифен проявляют антипролиферативное действие на мышечные клетки сосудов двумя путями: 1) геномным (прямое ингибирование транскрипции гена циклина D1) и 2) негеномным (индукция апоптоза клеток через p38 каскад).

Нервная ткань. Эффект СЛЭР аналогичен эстрадиолу. Болезнь Альцгеймера — нейродегенеративное заболевание, наиболее частая причина старческой деменции. Причина не ясна, лечение паллиативное. Снижение уровня эстрогенов повышает риск развития заболевания. Нейропротективное действие эстрогенов включает: ингибирование

синтеза β -амилоида, стимуляцию холинергической активности, защиту клеток от повреждающего действия окислительного стресса, сосудистый механизм (см. выше). Ралоксифен, подобно эстрадиолу, защищает нейроны от β -амилоид-индуцированного апоптоза через активацию Akt и стимуляцию фосфорилирования hTERT.

Костная ткань. Эффект аналогичен эстрогенам (увеличение минеральной плотности кости). Однако ралоксифен снижает риск переломов преимущественно позвонков, не влияя на частоту переломов другой локализации [6]. Поэтому был инициирован поиск новых СЛЭР, снижающих риск невертебральных переломов, в результате которого получены нестероидные СЛЭР — арзоксифен, лазофоксифен и базедоксифен.

Арзоксифен демонстрирует более эффективное воздействие на липидный профиль плазмы и минеральную плотность костной ткани, чем ралоксифен, и при этом, как и ралоксифен, не влияет на эндометрий. У пациенток постменопаузального возраста длительное использование арзоксифена (10 мг/день) вызывает снижение уровня холестерина ЛПНП, фибриногена плазмы, активности антитромбина III, ФСГ и ЛГ, биомаркеров костного обмена — остеокальцина и I фрагмента коллагена в моче, при этом наблюдается увеличение в плазме уровня секс-стероид-связывающего глобулина. Уже через 2–4 нед лечения (20–50 мг/день) препарат демонстрирует очевидный антипролиферативный эффект на РЭ(+)-опухоль. Стандартное пятилетнее изучение эффективности и безопасности препарата у 9354 женщин после менопаузы с остеопорозом ($n = 5252$) или низкой костной массой ($n = 4102$) [10] показало, что арзоксифен снижает риск переломов позвонков у пациенток с остеопорозом (ОР — 0,59; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,45–0,77; $p < 0,01$), не влияя на риск невертебральных переломов (ОР — 0,92; 95% ДИ 0,71–1,19; $p = 0,071$). Аналогичные результаты были получены у участниц с низкой костной массой. Отсутствие невертебральной эффективности послужило основанием для отказа от дальнейшей клинической разработки арзоксифена.

Другой представитель СЛЭР — базедоксифен — находится на стадии клинических исследований его использования для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза в виде монотерапии, а также в сочетании с конъюгированными эстрогенами для лечения климактерических симптомов и профилактики остеопороза. Данные сравнительного исследования базедоксифена (10, 20 и 40 мг) и ралоксифена (60 мг) для профилактики остеопороза у 7492 пациенток постменопаузального возраста показали, что лечение базедоксифеном предотвращает потерю костной массы и в целом хорошо переносится женщинами с нормальной или низкой минеральной плотностью кости [11, 12]. Пятилетнее применение базедоксифена в дозах 20 или 40 мг/день снижает риск возникновения новых переломов позвонков (20 мг:

ОР — 0,58; 95% ДИ 0,38–0,89 и 40 мг: ОР — 0,63; 95% ДИ 0,42–0,96) по сравнению с ралоксифеном и плацебо. При этом в дозе 20 мг базедоксифен снижает риск невертебральных переломов на 50% по сравнению с плацебо ($p = 0,02$).

Еще один СЛЭР — лазофоксифен — связывается с РЭ на порядок сильнее по сравнению с тамоксифеном и ралоксифеном, что позволило снизить его дозу при сохраненной активности [13]. Пятилетние клинические исследования (PEARL) у 8556 женщин постменопаузального возраста, страдающих остеопорозом, продемонстрировали способность лазофоксифена в дозе 0,5 мг/сут снижать риск не только переломов позвонков (ОР — 0,58; 95% ДИ 0,47–0,70), но и невертебральных переломов (ОР — 0,76; 95% ДИ 0,64–0,91) по сравнению с группой плацебо [14].

СЛЭР проявляют антиатерогенное и противовоспалительное действие, поэтому резонно оценить риск развития ишемической болезни сердца (ИБС) у пациентов, длительно получающих антиэстрогенную терапию. Оказалось, что ралоксифен не снижает риск ИБС у женщин с остеопорозом в постменопаузе, но удваивает риск развития ВТЭ [15]. Базедоксифен также повышает риск ВТЭ [12]. Более оптимистично выглядят данные по лазофоксифену — в исследовании PEARL лазофоксифен снижал риск сердечных заболеваний, а также риск инсульта, в то время как риск тромбоза глубоких вен оставался в соответствии с другими СЛЭР [14]. Сообщения о влиянии арзоксифена на сердечно-сосудистые события не опубликованы.

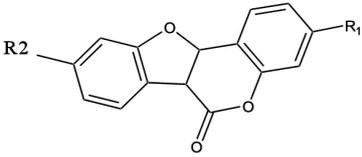
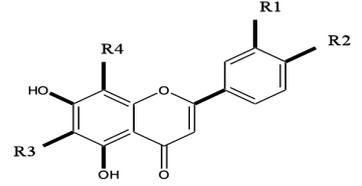
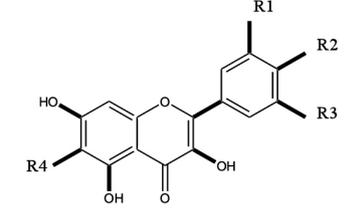
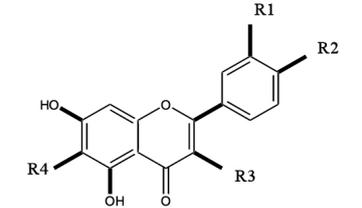
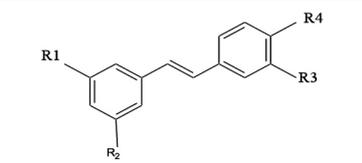
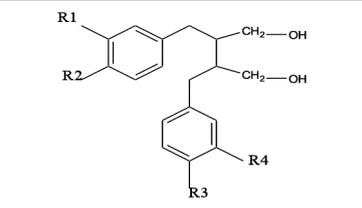
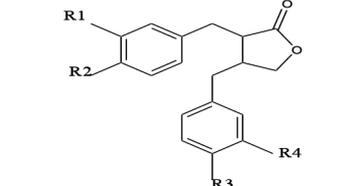
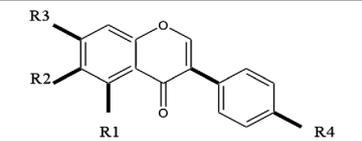
Чрезвычайно полезным свойством арзоксифена и лазофоксифена при длительном их использовании для профилактики остеопороза является уменьшение риска инвазивного РМЖ, также, как у ралоксифена [16].

Сравнение побочных эффектов новых СЛЭР показало, что лазофоксифен, как и другие СЛЭР, увеличивает частоту вагинальных кровотечений, гиперплазии эндометрия и полипов эндометрия, при этом оказывает уникальное благотворное влияние на эпителий влагалища [17]. Базедоксифен не оказывает отрицательного действия на эндометрий и молочную железу [18].

В настоящее время новые СЛЭР (базедоксифен, арзоксифен и лазофоксифен) успешно комбинируются с паратгормоном или бисфосфонатами для лечения остеопороза. Но необходимо помнить, что остеопротекторная активность всех СЛЭР уменьшается с увеличением возраста пациенток.

Перспектива получения СЛЭР, лишенных неприемлемых побочных эффектов, открывается при поиске лигандов, селективных в отношении подтипов РЭ. Известно, что при коэкспрессии обоих вариантов ядерных РЭ в одной клетке, РЭ-бета работает как антагонист РЭ-альфа зависимой транскрипции [19]. Молекулярный механизм РЭ-бета зависимой ингибиции РЭ-альфа сигнальных путей включает блокаду функциональной активности ключевых факторов транскрипции

Лиганды РЭ растительного происхождения

	<p>ИЗОФЛАВОНЫ</p> <p>даидзеин даидзин генистеин генистин глицитеин глицитин формонетин биоканин А</p>	<p>R1 H H OH OH H H H OH</p>	<p>R2 H H H OCH₃ OCH₃ H H</p>	<p>R3 OH O-гликозид OH OH O-гликозид OH OH</p>	<p>R4 OH OH OH OH OH OCH₃ OCH₃</p>
	<p>ФЛАВОНЫ</p> <p>кризин байкалеин норвогонин апигенин</p>	<p>R1 H H H H</p>	<p>R2 H H H OH</p>	<p>R3 H OH H H</p>	<p>R4 H H OH H</p>
	<p>ФЛАВОНОЛЫ</p> <p>кверцетин кемпферол мирицетин кверцетагетин</p>	<p>R1 OH H OH OH</p>	<p>R2 OH OH OH OH</p>	<p>R3 H H OH H</p>	<p>R4 H H H OH</p>
	<p>ФЛАВОНОНЫ</p> <p>нарингенин пиноцембрин эриодиктиол</p>	<p>R1 OH H OH</p>	<p>R2 OH OH OH</p>	<p>R3 H H OH</p>	<p>R4 H H H</p>
	<p>СТИЛЬБЕНЫ</p> <p>ресвератрол птеростильбен</p>	<p>R1 OH OCH₃</p>	<p>R2 OH OCH₃</p>	<p>R3 H H</p>	<p>R4 OH OH</p>
	<p>ЛИГНАНЫ</p> <p>секоизоларицире- зинол энтеродиол</p>	<p>R1 OCH₃ OH</p>	<p>R2 OH H</p>	<p>R3 OH H</p>	<p>R4 OCH₃ OH</p>
	<p>матаирезинол энтеролактон</p>	<p>R1 OCH₃ OH</p>	<p>R2 OH H</p>	<p>R3 OH H</p>	<p>R4 OCH₃ OH</p>
	<p>КУМЕСТАНЫ</p> <p>куместрол 4-метокси-куместрол</p>	<p>R1 OH OH</p>	<p>R2 OH OCH₃</p>	<p>R3 OH OCH₃</p>	<p>R4 OH OH</p>

(присоединение с-Fos к AP-1-регулируемому промотору) и усиление протеолитической деградации РЭ-альфа [19].

Такие селективные лиганды подтипов РЭ, пригодные для клинического применения, были найдены среди препаратов растительного происхождения (таблица). Особое место занимают кверцетин, ресвератрол и генистеин [20].

Эпидемиологические исследования показывают, что применение диет, богатых фитоэстрогенами, в частности на основе сои и нерафинированных зерновых, может быть связано со снижением риска некоторых гормон-зависимых неоплазий [21]. Известен антипролиферативный эффект генистеина, самого распространенного фитоэстрогена. Генистеин имеет в девять раз более высокое сродство к РЭ-бета, чем к РЭ-альфа [22], поэтому, учитывая распределение подтипов РЭ в организме женщины, от него следует ожидать положительного воздействия на костную, сердечно-сосудистую и иммунную системы, головной мозг, при отсутствии выраженных побочных эффектов со стороны эндометрия [23, 24]. Следует отметить, что генистеин входит в состав отечественного растительного препарата максар, который обладает целым рядом положительных терапевтических свойств в отношении репродуктивных и нерепродуктивных органов. В частности, он проявляет

гепатопротекторное действие. Показано, что использование максара сопровождается торможением реакций перекисного окисления липидов; улучшением дыхательной функции митохондрий; стабилизацией мембран лизосом и торможением освобождения некротозогенных гидролаз, включая фосфолипазу А в гепатоцитах и клетках поджелудочной железы [25]. Особого внимания заслуживают данные об антитромбогенном и антиромбоцитарном действии максара [26] при доказанной антиклимактерической [27] и противоопухолевой активности [28].

За последние десять лет интенсивно изучались различные СЛЭР и препараты растительного происхождения, которые зарекомендовали себя как перспективная группа для лечения состояний, сопутствующих старению,— остеопороза и некоторых гиперплазий.

Несмотря на успехи синтеза СЛЭР, практически все новые синтетические соединения отличаются схожим аффинитетом к подтипам РЭ. Возможность селективной регуляции РЭ-альфа и -бета является очевидным резервом повышения эффективности терапии эндокринной патологии. Поэтому мы вправе надеяться на появление новых более избирательно действующих СЛЭР или выделения из растений природных соединений с селективным типом действия.

Литература

1. Синтез и исследование гиполипидемических свойств некоторых 8α -аналогов стероидных эстрогенов / Е. В. Гриненко, И. Ю. Каменева, Ш. Н. Абусалимов и соавт. // Вестн. С.-Петербург. ун-та.— 2007.— Сер. 4, Вып. 3.— С. 111–119.
2. *Карева Е. Н.* Молекулярные механизмы действия женских половых стероидов и их антагонистов: автореф. ... докт. мед. наук.— М., 2003.— 55 с.
3. Rapid screening of environmental chemicals for estrogen receptor binding capacity / R. Bolger, T. E. Wiese, K. Ervin et al. // Environ. Health Perspect.— 1998.— Vol. 106.— P. 551–557.
4. Simulations of the estrogen receptor ligand-binding domain: affinity of natural ligands and xenoestrogens / B. C. Oostenbrink, J. W. Pitera, M. M. van Lipzig et al. // J. Med. Chem.— 2000.— Vol. 43.— P. 4594–4605.
5. Drug and Cell Type-Specific Regulation of Genes with Different Classes of Estrogen Receptor β -Selective Agonists / S. Paruthiyil, A. Cvorov, X. Zhao et al. // PLoS One.— 2009.— Vol. 4.— P. 62–71.
6. Patient-reported symptoms and quality of life during treatment with tamoxifen or raloxifene for breast cancer prevention: the NSABP study of Tamoxifen and Raloxifene (STAR) P-2 trial / S. K. Land, D. L. Wickerham, I. P. Costantino et al. // JAMA.— 2007.— Vol. 298 (9).— P. 973.
7. Effects of raloxifene on cardiovascular events and breast cancer in postmenopausal women / E. Barret-Connor, L. Mosca, P. Collins et al.; Raloxifene use for the Heart (RUTH) trial investigators // N. Engl. J. Med.— 2006.— Vol. 355.— P. 125–137.
8. Reduction in vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis with raloxifene: results from a 3 year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators / B. Ettinger, D. M. Black, B. H. Mitlak et al. // JAMA.— 1999.— Vol. 282.— P. 637–645.
9. *Jordan V. C.* Antiestrogens and selective estrogen receptor modulators as multifunctional medicines. 2 Clinical considerations and new agents // J. Med. Chem.— 2003.— Vol. 46.— P. 1081–1111.
10. The effects of arzoxifene on fracture incidence in postmenopausal women with osteoporosis or with low bone mass [abstract OC 30] / J. Y. Reginster, M. R. McClung, D. Cox et al. // Osteoporos Int.— 2010.— Vol. 21 (Suppl 1).— P. 23–25.
11. *Silverman S. L.* New Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs) in Development // Curr. Osteoporos Rep.— 2010.— Vol. 8.— P. 151–153.
12. Efficacy of bazedoxifene in reducing new vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis: results from a 3 year randomized, placebo and active controlled clinical trial / S. L. Silverman, C. Christiansen, H. K. Genant et al. // J. Bone Miner Res.— 2008.— Vol. 23.— P. 1923–1934.
13. *Gennari L., Merlotti D., Nuti R.* Selective estrogen receptor modulator (SERM) for the treatment of osteoporosis in postmenopausal women: focus on lasofoxifene // J. Bone Miner Res.— 2008.— Vol. 23.— P. 525–535.

14. Lasofoxifene in postmenopausal women with osteoporosis / S. R. Cummings, K. Ensrud, P. D. Delmas et al. // *N. Engl. J. Med.*— 2010.— Vol. 362.— P. 686–696.
15. *Villiers T. J.* Clinical issues regarding cardiovascular disease and selective estrogen receptor modulators in postmenopausal women // *Climacteric.*— 2009.— Vol. 12 (Suppl. 1).— P. 108–111.
16. Systematic review: comparative effectiveness of medications to reduce risk for primary breast cancer / H. D. Nelson, R. Fu, J. C. Griffin et al. // *Ann. Intern. Med.*— 2009.— Vol. 151.— P. 703–715.
17. *Pinkerton J. V., Goldstein S. R.* Endometrial safety: a key hurdle for selective estrogen receptor modulators in development // *Menopause.*— 2010.— Vol. 17.— P. 642–653.
18. Effects of bazedoxifene on BMD and bone turnover in postmenopausal women: 2 yr. results of a randomized, double blind, placebo and active controlled study / P. D. Miller, A. A. Chines, C. Christiansen et al. // *J. Bone Miner Res.*— 2008.— Vol. 23.— P. 525–535.
19. Estrogen receptor (ER) beta modulates ER-alpha-mediated transcriptional activation by altering the recruitment of c-Fos and c-Jun to estrogen-responsive promoters / J. Matthews, B. Wihlen, M. Tujague et al. // *Mol. Endocrinol.*— 2006.— Vol. 20.— P. 534–543.
20. Structure of the ligand-binding domain of estrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist / A. C. Pike, A. M. Brzozowski, R. E. Hubbard et al. // *EMBO J.*— 1999.— Vol. 18.— P. 4608–4618.
21. *Witorsch R. J.* Endocrine disruptors: can biological effects and environmental risks be predicted? // *Regul. Toxicol. Pharmacol.*— 2002.— Vol. 36.— P. 118–130.
22. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists / T. Barkhem, B. Carlsson, Y. Nilsson et al. // *Mol. Pharmacol.*— 1998.— Vol. 54.— P. 105–112.
23. *Ososki A. L., Kennelly E. J.* Phytoestrogens: a review of the present state of research // *Phytother. Res.*— 2003.— Vol. 17.— P. 845–869.
24. *Wietrzyk J., Gryniewicz G., Opolski A.* Phytoestrogens in cancer prevention and therapy — mechanisms of their biological activity // *Anticancer Res.*— 2005.— Vol. 25.— P. 2357–2366.
25. Гепатопротекторные свойства полифенольных комплексов из древесины и клеточной культуры мааки амурской / А. С. Саратиков, В. С. Чучалин, А. В. Ратькин и соавт. // *Эксперим. и клин. фармакология.*— 2005.— Т. 68, № 2.— С. 51–54.
26. Патент РФ 2342944, МПК А 61 Л 36/48, А 61 Р 7/02. Средство, обладающее гемореологической и анти-тромбоцитарной активностью / А. М. Плотникова, Т. М. Плотникова, З. Т. Шульгау и соавт.— Оубл. 06.06.07.— 2 с.
27. Патент РФ 2398592, МПК А 61 К 36/48, А 61 Р 15/12. Антиклимактерическое средство / А. М. Плотникова, Т. М. Плотникова, С. А. Федореев и соавт.— Оубл. 21.04.09.— 3 с.
28. Патент РФ 2009144616/15 от 11.10.2010, МПК А 61 К 31/122, А 61 Р 7/10. Средство, обладающее противоопухолевой активностью / С. А. Федореев, Н. И. Кулеш, Н. П. Мищенко и соавт.— Оубл. 01.12.09.— 2 с.

СИНТЕТИЧНІ ТА РОСЛИННІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ З ЕСТРОГЕНОПОДІБНОЮ АКТИВНІСТЮ

О. М. КАРЕВА, С. О. ФЕДОРЕЄВ, Н. Л. ШИМАНОВСЬКИЙ

Описано синтетичні й рослинні сполуки з естрогеноподібною активністю. Розглянуто механізми їх дії та можливості клінічного використання.

Ключові слова: ліганди естрогенних рецепторів, естрогени, рак молочної залози, ралоксифен.

SYNTHETIC AND HERBAL DRUGS WITH ESTROGEN-LIKE ACTIVITY

E. N. KAREVA, S. A. FEDOREYEV, N. L. SHIMANOVSKY

Synthetic and herbal compounds with estrogen-like activity are described. The mechanisms of their action and possibility of clinical application are discussed.

Key words: ligands of estrogen receptors, estrogens, breast cancer, Raloxifene.

Поступила 29.08.2011